

# Il Regolamento Europeo sulla sperimentazione clinica dei farmaci

***Patrizia Popoli***

***Dipartimento del Farmaco  
Istituto Superiore di Sanità***





**REGOLAMENTO DEL PARLAMENTO  
EUROPEO E DEL CONSIGLIO  
sulla sperimentazione clinica di  
medicinali per uso umano, e che abroga  
la direttiva 2001/20/CE**



## Le tappe

- Proposta della Commissione il 17 Luglio 2012
- Accordo finale sul testo in Consiglio a Dicembre 2013
- Adozione definitiva da parte del Parlamento il 16 Aprile 2014
- Pubblicato su Official Journal (OJ) il 27 Maggio 2014
- Applicabile a partire dal 2016~~6~~7 (minimo 2 anni)
- Avvio legato alla piena funzionalità del **Portale** e del **Data Base** 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
- Per 3 anni dalla applicazione i CTs autorizzati sotto la Direttiva 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

## Background

- Scelta di un Regolamento e non di una Direttiva per una armonizzazione delle regole sui *clinical trials* nei diversi Stati membri
- Ridotti al minimo gli ambiti di autonomia normativa a livello nazionale
- Necessità di rendere competitiva l'Europa nella ricerca considerato il calo di studi clinici e del numero di pazienti degli ultimi anni
- 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 Piazza,<sup>3</sup> Gianfranco Gensini,<sup>5</sup> Giuseppe Ambrosio<sup>6</sup>

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)

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

Obiettivi della Survey: capire le ragioni per il calo delle SC e identificare i fattori che determinano la scelta di un particolare Paese

**ABSTRACT**

**Objectives:** Applications to run clinical trials in Europe fell 25% between 2007 and 2011. Costs, speed of approvals and shortcomings of European Clinical Trial Directive are commonly invoked to explain this unsatisfactory performance. However, no hard evidence is available on the actual weight of these factors or has it been previously investigated whether other criteria may also impact clinical trial site selection.

**Design:** The Survey of Attitudes towards Trial sites in Europe (SAT-EU Study) was an anonymous, cross-sectional web-based survey that systematically assessed factors impacting European clinical trial site selection. It explored 19 factors across investigator-driven, hospital-driven and environment-driven criteria, and costs. It also surveyed perceptions of the European trial environment.

**Setting and participants:** Clinical research organisations (CROs), academic clinical trial units (CTUs) and industry invited to respond.

**Outcome measures:** Primary outcome: weight

**Table 3** Investigator-driven criteria in the selection of phase II–III trial sites (phase III–IV for medical device)

Criteria	Mean	Upper 95% CL	Lower 95% CL	SD
Investigator recruitment/retention track record	27.3	28.5	22.4	13.3
Investigator experience in previous trials	22.7	23.8	21.6	12.0
Investigator interest	22.42	23.6	21.3	13.4
Investigator concurrent workload	17.2	18.2	16.2	9.8
Investigator publication track record	10.4	11.3	9.6	10.9

**Table 5** Hospital-driven criteria in the selection of phase II–III trial sites (phase III–IV for medical devices)

	Mean	Upper 95% CL	Lower 95% CL
Site personnel experience and training	22.0	23.1	20.84
Previous experience with site	20.0	21.2	18.7
Facilities/equipment required by trial	19.7	20.7	18.7
Hospital approval/contracting system	17.4	18.5	16.4
Site personnel language proficiency	10.8	11.7	10.0
Hospital quality assurance process	10.1	10.9	9.2

Respondents (N=341) were asked to rate hospital-driven criteria by dividing 100 points across six criteria potentially used when selecting trial sites for phase III studies: Pharma, Biotech, CROs and CTUs answered for phase III studies. Medical device and all others answered for phase IV studies. There was evidence of a statistically significant difference in the level of importance of the six criteria ( $p < 0.0001$ ). CL, confidence limit; CROs, clinical research organisations; CTUs, clinical trial units.

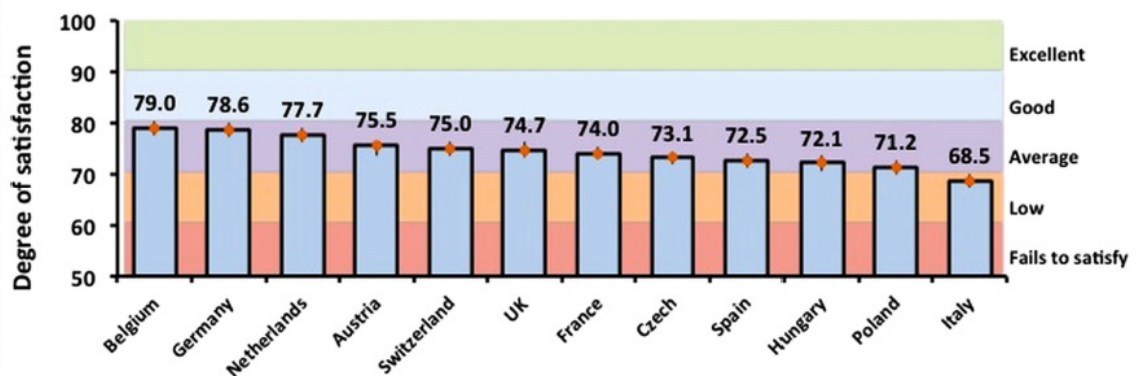
**Table 4** Environment-driven criteria in the selection of phase II–III trial sites (phase III–IV for medical devices)

Criteria	Mean	Upper 95% CL	Lower 95% CL	SD
Size of market/eligible patients in a region	23.8	25.2	22.4	13.3
Speed of MoH/ethics committees approval	23.4	24.6	22.1	12.0
Disease management system/networks	18.9	20.4	17.5	13.4
Cost of running trial	15.2	16.3	14.2	9.8
Presence of country on 'core country list'	11.8	13.0	10.7	10.9
Government financial/tax incentives	6.9	7.6	6.2	6.6

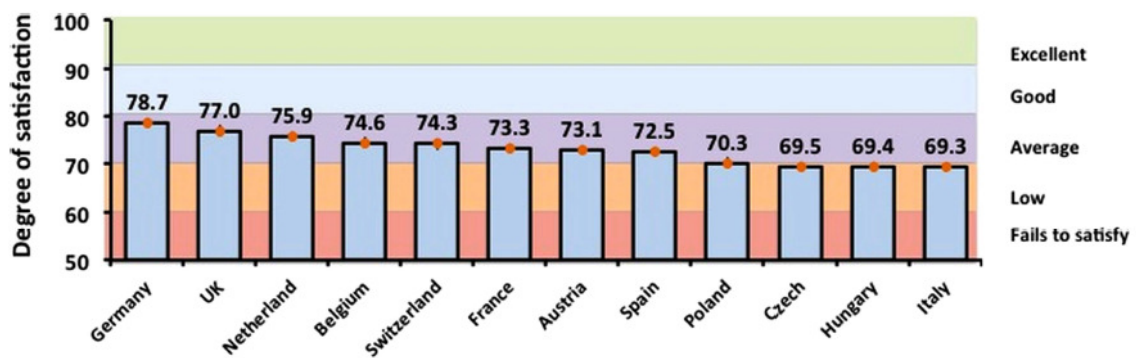
Respondents (N=341) were asked to divide 100 points across the above six criteria when selecting trial sites for phase III/IV (3/4) studies: Pharma, Biotech, CROs and CTUs answered for phase III (3) studies. Medical device and all others answered for phase IV (4) studies. There was evidence of a statistically significant difference in the level of importance of the six criteria ( $p < 0.0001$ ). CL, confidence limit; CROs, clinical research organisations; CTUs, clinical trial units; MoH, Ministry of Health.




## Accessibility and transparency of the information needed to make clinical trial site selection



## Predictability and speed of ECs and Istitutional Review Boards





**Conclusions:** Investigator-dependent factors and ease of approval dominate trial site selection, while costs appear less important. Fostering competitiveness of European clinical research may not require additional government spending/incentives. Rather, harmonisation of approval processes, greater visibility of centres of excellence and reduction of 'hidden' indirect costs, may bring significantly more clinical trials to Europe.



## Gli obiettivi

- L'obiettivo fondamentale del regolamento è quello di **armonizzare** e **semplificare** le disposizioni amministrative relative alle sperimentazioni cliniche dell'UE

*Tale approccio, tra l'altro, è alla base della procedura di armonizzazione volontaria (Voluntary Harmonization Procedure) già in corso tra gli Stati Membri*

## Armonizzazione: aspetti generali

- fascicolo di autorizzazione armonizzato;
- portale unico, gestito dalla Commissione europea, per presentare una domanda di autorizzazione alla conduzione di una sperimentazione clinica, collegato a una banca dati UE;
- procedura di valutazione rapida cui partecipano tutti gli Stati membri in cui lo sponsor intende condurre la sperimentazione;
- termini temporali precisi.

## Semplificazione: stratificazione del livello di rischio

Premessa:

Il rischio per la sicurezza dei soggetti nel corso di una sperimentazione clinica può originare sia dal medicinale in fase di sperimentazione che dal tipo di intervento.

Molte sperimentazioni cliniche presentano però solo un rischio aggiuntivo minimo per la sicurezza dei soggetti rispetto alla normale pratica clinica.

## Un nuovo concetto: le SC a basso livello d'intervento

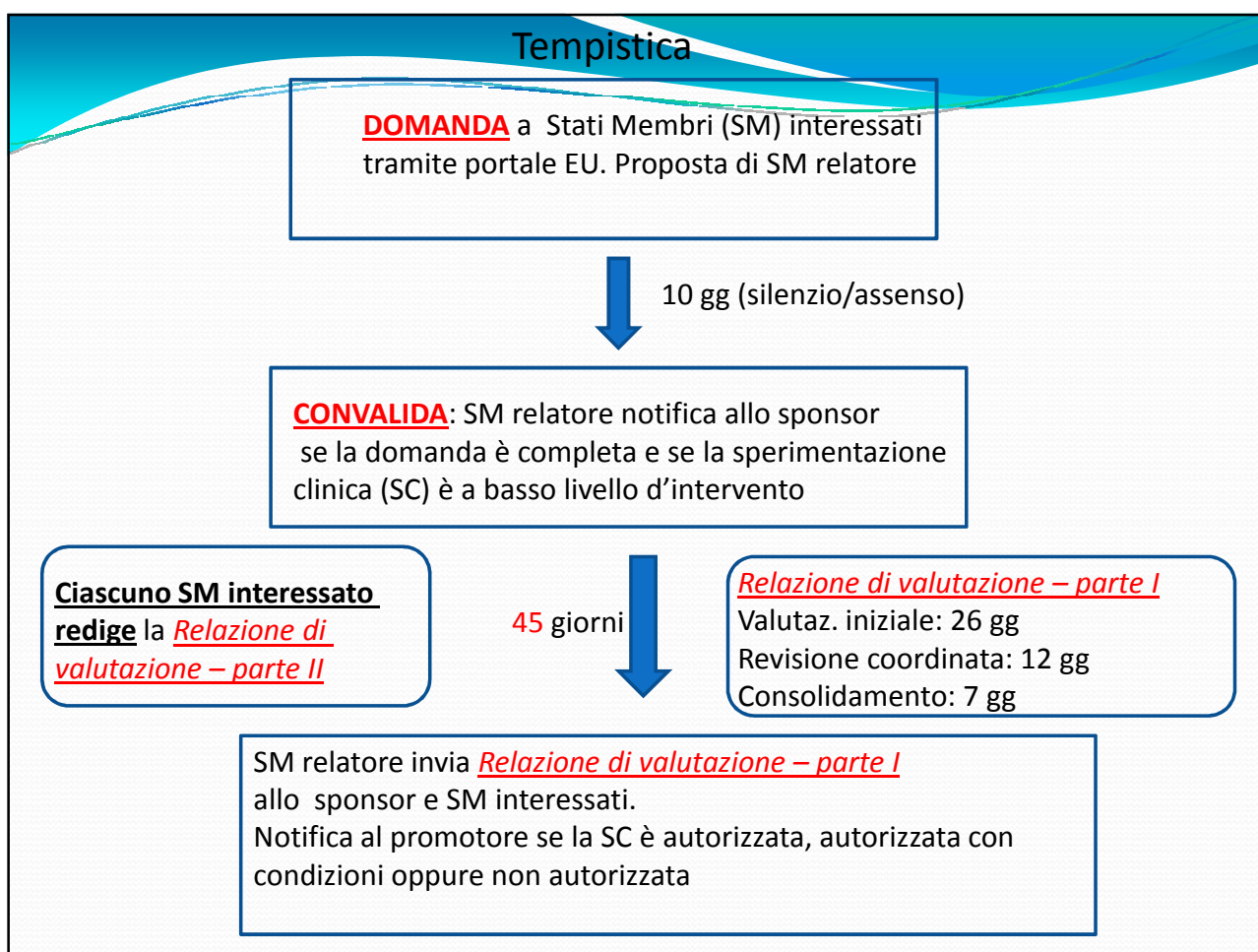
È definita SC a basso livello d'intervento una SC che soddisfi tutte le seguenti condizioni:

- ✓ I medicinali in sperimentazione sono autorizzati;
- ✓ In base al protocollo,
  - i medicinali sono utilizzati in accordo all'AIC oppure
  - l'uso del IMP è *evidenced based* e supportato da evidenze scientifiche 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.

## Novità principali

- 1 UNICO Portale e DB per la domanda di autorizzazione
- 1 UNICO sportello di accesso per la submission della CTA
- 1 UNICA decisione
- Interazione fra tutte le AC Europee coinvolte
- Coinvolgimento dei Comitati Etici nella procedura di valutazione
- Tempistiche di valutazione ridotte
- Maggiore trasparenza sulle informazioni sui CTs
- Risultati disponibili anche nella versione per il pubblico (lay person)
- Previste SC in situazioni di emergenza
- Obbligo per lo SM di garantire l'esistenza di sistemi di risarcimento danni





## TIME EXTENSION

- Ai fini della consultazione di esperti lo Stato membro relatore può prorogare il termine di 45g di ulteriori 50 gg per le sperimentazioni cliniche che prevedono l'uso di medicinali sperimentali per terapia avanzata
- Time extension anche per:
  - tecnologie da DNA ricombinante
  - espressione controllata di geni portatori di codici per proteine biologicamente attive nei procarioti e negli eucarioti, comprese cellule trasformate di mammiferi
  - metodi a base di ibridomi e di anticorpi monoclonali.

## La relazione di valutazione

- **Parte I** => 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** => aspetti etici e di fattibilità locale (informazione al paziente/Consenso informato, lettera al medico curante, modalità di arruolamento, assicurazione, idoneità PI e centro clinico, eventuali rimborsi..)

## 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

## 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 al Promotore entro 10 giorni dalla data di valutazione finale come:

- AUTORIZZAZIONE
- AUTORIZZAZIONE CONDIZIONATA (se le condizioni non possono essere soddisfatte al momento della domanda)
- RIFIUTO

## Meccanismo dell'OPT-OUT

Possibilità di OPT-OUT, cioè di uscire dalla sperimentazione, se uno Stato Membro 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..)

## 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 rispettare timelines e procedure previste nel Regolamento



## Comitati Etici: questioni ancora aperte

- Chi guiderà il processo nella valutazione unica europea? AIFA come Autorità Competente? O i CE potranno interagire direttamente sul Portale e inserire la loro valutazione, e gestire commenti di altri Stati Membri?
- La decisione sulle modalità di interazione con i CE è lasciata ai singoli SM

## Meccanismo di 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 prevede un approccio proporzionato al rischio (*"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 alla portata del 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

## 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

Ancora aperta la discussione sui LIMITI alla trasparenza:

- No dati personali
- No informazioni industriali a carattere riservato?

## Responsabilità dei singoli Stati membri

La facoltà di stabilire l'organismo o gli organismi appropriati ai fini della valutazione deve essere lasciata allo SM interessato.

Gli SM garantiscono che le persone incaricate di convalidare e valutare la domanda non abbiano **conflitti di interesse**, siano indipendenti dallo sponsor, dall'istituzione cui fa capo il sito di sperimentazione e dagli sperimentatori coinvolti, e siano **esenti da qualsiasi indebito condizionamento**.

Gli SM garantiscono che la valutazione sia effettuata congiuntamente da un **numero ragionevole di persone che posseggono collettivamente le qualifiche e l'esperienza necessarie**.

Nella valutazione si tiene conto dell'opinione di almeno una persona il cui principale settore di interesse non sia scientifico. Si tiene conto del parere di almeno un paziente.

## Le sfide che ci attendono

- Organizzazione del processo valutativo a livello nazionale
- Ottimizzazione delle modalità operative dei Comitati Etici e delle Autorità Competenti in generale
- Aumento della competitività dei nostri siti clinici

## Alcuni possibili strumenti

- Introduzione di nuove modalità di interazione tra AC e CE
- Formazione in tema di sperimentazione clinica
- Potenziamento delle risorse



Grazie per la vostra attenzione

[patrizia.popoli@iss.it](mailto:patrizia.popoli@iss.it)