

**Il Regolamento Europeo sulle
Sperimentazioni Cliniche
(REG. 536/2014 del 16.04.2014
61° Seminario SIAR
Milano - 30 gennaio 2015**

G. Botta

Background



- ▶ Direttiva 2001/20/EC
 - DLvo 24 giugno 2003 n. 211
- ▶ Semplificazione
- ▶ Armonizzazione
- ▶ Tempi

Background

In this section...

[Why is the legislation being changed?](#)

[What is going to happen?](#)

[How can I get involved?](#)

[Contact details](#)



Why is the legislation being changed?

Directive 2001/20/EC was introduced in 2004 and is widely

acknowledged to have reduced the attractiveness of the EU for conducting clinical trials on medicines. This is because the directive:

- Introduced unnecessary administration
- increased regulatory burdens
- lacked clarity in some aspects
- allowed Member States to introduce additional requirements when implementing the Directive which limited harmonisation thus:
 - creating delays
 - increasing costs for researchers.

The number of clinical trials conducted in the European Union fell by 25 percent between 2007 and 2011. In the UK, the number of commercial trials fell by 22 percent over the same period. Although this decline cannot be attributed solely to the Directive, it did have an effect on the cost and feasibility of conducting clinical trials.

The government believes that the Commission's proposal has the potential to create a more favourable environment for the conduct of clinical trials in the European Union.

La Sperimentazione Clinica: qualche numero

Anno	N. di SC in Europa
2009	4.609
2010	4.153
2011	4.127
2012	3.943
2013	3.383

In Europa si è assistito, e si sta assistendo ad una notevole riduzione del numero dei trials clinici

La Sperimentazione Clinica: qualche numero

Anno	N. di SC in Italia	% Fase III	% Fase II	% Fase IV	% Fase I	% Bioeq / Biod
2009	761	39,4	37,3	16,7	5,7	0,9
2010	670	42,2	37,3	11,8	7,9	0,7
2011	676	42,0	38,6	12,1	6,8	0,4
2012	697	44,2	37,0	12,5	5,9	0,4
2013	583	45,8	39,2	9,4	11,7	0,2

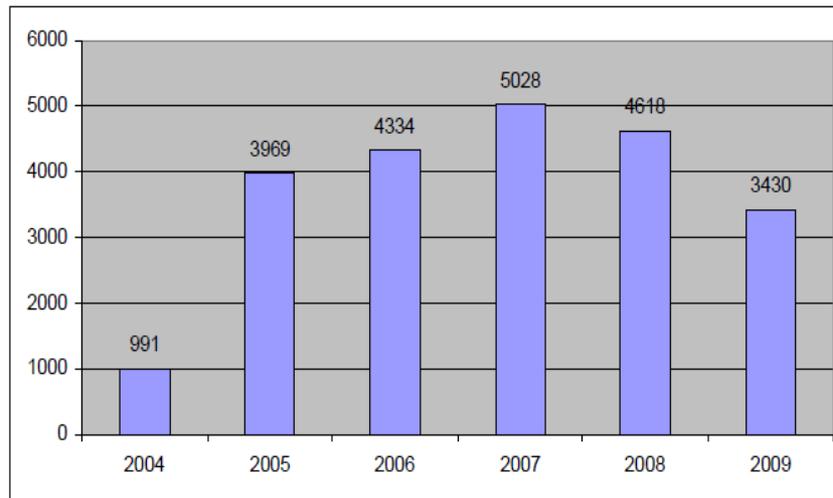
Anno	N. di SC in Europa	N. di SC in Italia	% Italia / EU
2009	4.609	761	16,5
2010	4.153	670	16,1
2011	4.127	676	16,4
2012	3.943	697	17,7
2013	3.383	583	17,2

Direttiva Eu 2001/20/EC

Ottobre 2009-European Commission

«ASSESSMENT OF THE FUNCTIONING OF THE “CLINICAL TRIALS DIRECTIVE” 2001/20/EC – PUBLIC CONSULTATION PAPER»

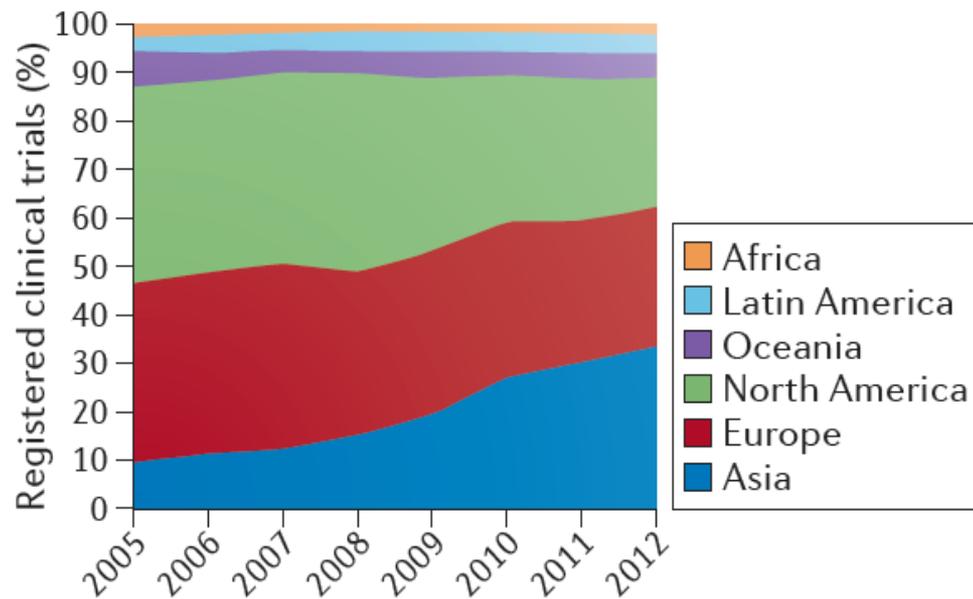
Table 1: Number of clinical trials applied for in the EU:⁶



- Inusuale non ricevere valutazioni divergenti
- Differenti richieste di informazioni a supporto
- Divergenti valutazioni dei Comitati Etici
- Aumento dei costi
- Implementazione inconsistente tra gli SM
- Una valutazione centralizzata preferibile per evitare le divergenze nella valutazione
- Vantaggi di un Regolamento vs una Direttiva

La modifica dello scenario: una necessità

Global migration of clinical trials



The United States was the single largest country conducting clinical trials, with 58,980 trials (30%). The absolute increase was greatest for the Asian region (489%) and the Latin American/Caribbean region (112%); the smallest increase occurred in the North American region (9%)

La soluzione

- ▶ Uniformità di Giudizio
 - Una procedura unica e coordinata di valutazione
 - ▶ Rispetto delle Tempistiche
 - ▶ Maggiore Qualità
 - Ogni stato membro apporta il proprio contributo
 - ▶ Uniformità delle Regole
 - Tutti gli Stati Membri lavorano allo stesso modo
- 

Dalla Direttiva al Regolamento

REGOLAMENTI



REGOLAMENTO (UE) N. 536/2014 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO

del 16 aprile 2014

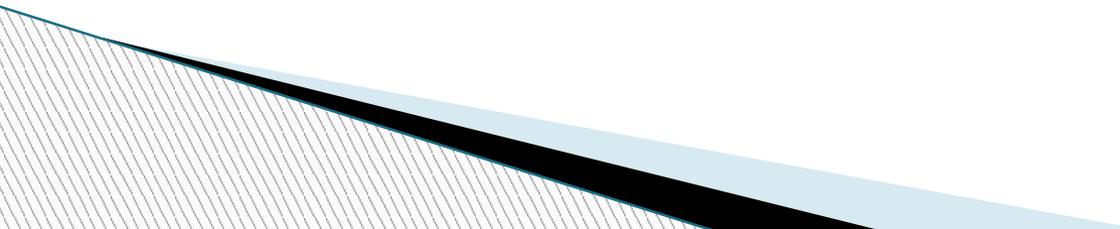
sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE

Il nuovo regolamento tratta gli aspetti disciplinati dalla Direttiva 2001/20/CE (*D.Lvo n. 211/2003*) che verrà quindi abrogata una volta reso applicabile

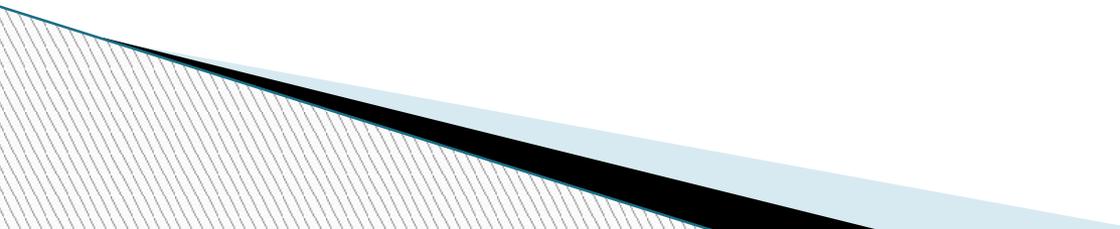
Regolamento EU 536/2014

- Luglio 2012 – 2013
 - **Rilascio della proposta** di Regolamento
 - Fase di revisione e negoziazione, richiesta di emendamenti da parte del Parlamento e del Consiglio EU, fase di consultazione pubblica
- 12/2013
 - Raggiunto accordo su testo definitivo
- Aprile 2014
 - votazione del Regolamento al Parlamento Europeo
- 27 maggio 2014
 - **Pubblicazione** in GU UE
- 16 giugno 2014
 - **Entra in vigore**
- 28 maggio 2016 **Applicabilità vincolata al funzionamento del Portale Europeo** (i.e. possibili ritardi se il Portale Eu non dovesse essere attivo entro 6 mesi dalla data di entrata in vigore del Regolamento)
- 2016-2019 **3 anni di transizione:** permesso utilizzo del vecchio e/o nuovo processo (Direttiva 2001/20-Regolamento 536/2014)

Quali novità

- Un **singolo dossier** di presentazione
 - Una procedura di **domanda semplificata** tramite un unico punto di ingresso - portale unico dell'UE - contenente un'unica banca dati di tutti gli studi clinici condotti in Europa
 - Una **procedura unica** di autorizzazione per tutti gli studi clinici che permetta una valutazione più veloce, uniforme e completa da parte di tutti gli Stati Membri interessati
 - **Interazione** tra tutte la AC coinvolte con il coordinamento da parte di una AC
 - Introduzione del concetto di Sperimentazione Clinica «a **basso livello di intervento**»
 - **Maggiore trasparenza** sul comportamento e sui risultati della sperimentazione clinica, grazie alla registrazione obbligatoria preventiva sul portale dell'UE
 - **Tempistiche** definite
- 

Quali novità

- Un **singolo dossier** di presentazione
 - Una procedura di **domanda semplificata** tramite un unico punto di ingresso - portale unico dell'UE - contenente un'unica banca dati di tutti gli studi clinici condotti in Europa
 - Una **procedura unica** di autorizzazione per tutti gli studi clinici che permetta una valutazione più veloce, uniforme e completa da parte di tutti gli Stati Membri interessati
 - **Interazione** tra tutte la AC coinvolte con il coordinamento da parte di una AC
 - Introduzione del concetto di Sperimentazione Clinica «a basso livello di intervento»
 - Maggiore trasparenza sul comportamento e sui risultati della sperimentazione clinica, grazie alla registrazione obbligatoria preventiva sul portale dell'UE
 - Tempistiche definite
- 

Un singolo dossier

- ▶ Creazione di un fascicolo di autorizzazione armonizzato
- ▶ Realizzazione di un portale Unico gestito da EMA in virtù dell'esperienza maturata con EudraCT
 - La commissione EU ha precisato che EudraCT diventerà parte del / verrà assorbita dal portale unico Europeo
Portale unico per la domanda di autorizzazione

Una procedura unica

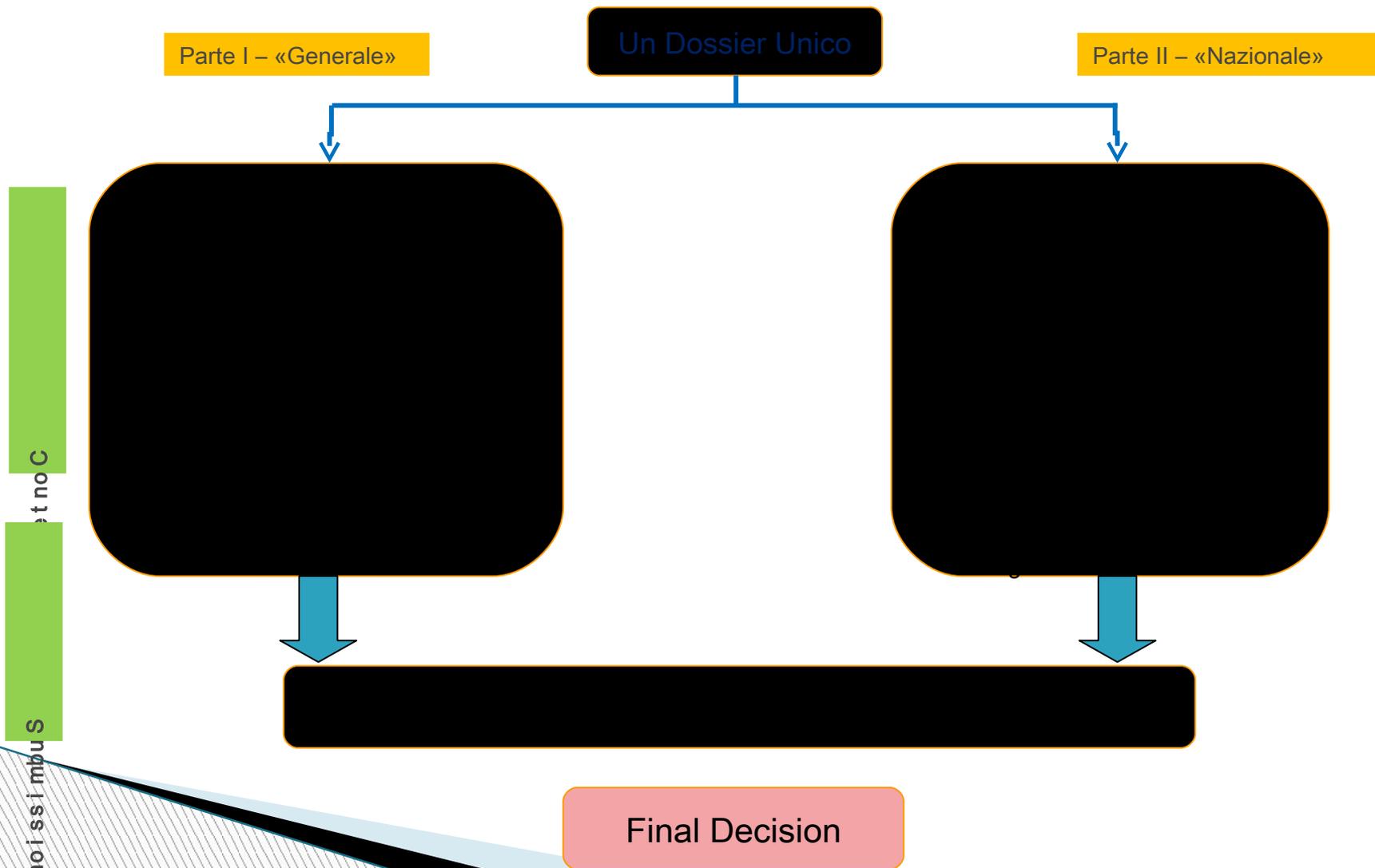
- 'Stato Membro Relatore' proposto dal promotore
- Tutti gli Stati Membri in cui lo sponsor intende condurre una SC partecipano alla valutazione

Decisione Finale:

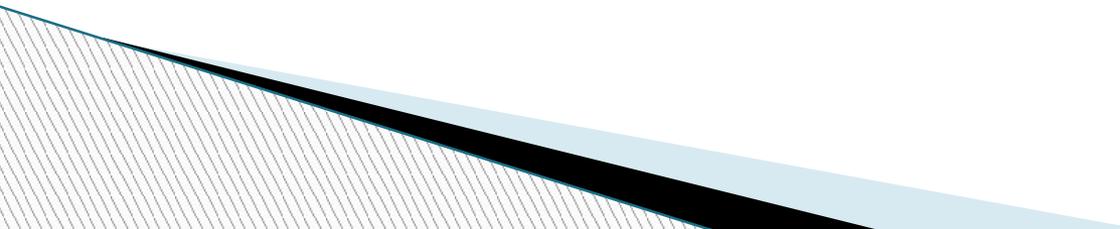
Gli SM notificano allo Sponsor, attraverso il portale UE:

- Autorizzazione
- Aut. Condizionata
- Rigetto

Domanda unica e semplificata



Quali novità

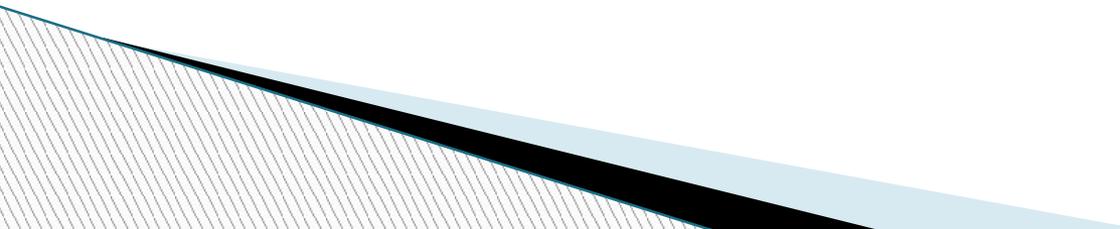
- Un singolo dossier di presentazione
 - Una procedura di domanda semplificata tramite un unico punto di ingresso - portale unico dell'UE - contenente un'unica banca dati di tutti gli studi clinici condotti in Europa
 - Una procedura unica di autorizzazione per tutti gli studi clinici che permetta una valutazione più veloce, uniforme e completa da parte di tutti gli Stati Membri interessati
 - Interazione tra tutte le AC coinvolte con il coordinamento da parte di una AC
 - Introduzione del concetto di Sperimentazione Clinica «a **basso livello di intervento**»
 - Maggiore trasparenza sul comportamento e sui risultati della sperimentazione clinica, grazie alla registrazione obbligatoria preventiva sul portale dell'UE
 - Tempistiche definite
- 

Sperimentazione Clinica «a basso livello di intervento»

Una SC che soddisfa tutte le seguenti condizioni

- ▶ I medicinali sperimentali sono autorizzati
- ▶ In base al protocollo, i medicinali sono utilizzati in accordo all'AIC
- ▶ 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

Quali novità

- Un singolo dossier di presentazione
 - Una procedura di domanda semplificata tramite un unico punto di ingresso - portale unico dell'UE - contenente un'unica banca dati di tutti gli studi clinici condotti in Europa
 - Una procedura unica di autorizzazione per tutti gli studi clinici che permetta una valutazione più veloce, uniforme e completa da parte di tutti gli Stati Membri interessati
 - Interazione tra tutte le AC coinvolte con il coordinamento da parte di una AC
 - Introduzione del concetto di Sperimentazione Clinica «a basso livello di intervento»
 - **Maggiore trasparenza** sul comportamento e sui risultati della sperimentazione clinica, grazie alla registrazione obbligatoria preventiva sul portale dell'UE
 - Tempistiche definite
- 

Trasparenza: limiti

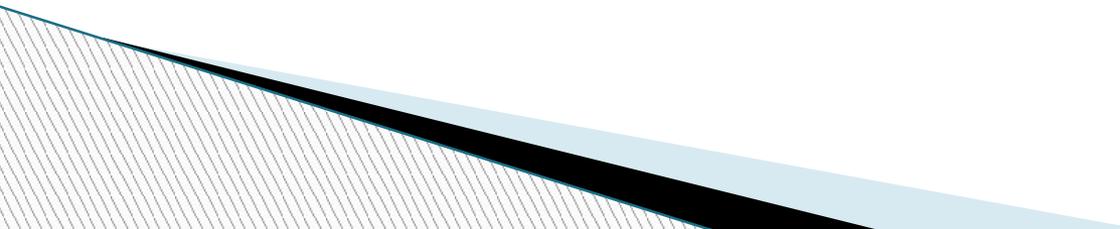
La banca dati europea dovrà essere accessibile al pubblico, a meno che una parte o tutti i dati e le informazioni in essa contenute ne giustifichino la riservatezza, sulla base di una delle seguenti motivazioni:

- ▶ Protezione dei **dati personali**;
- ▶ Protezione di **informazioni commerciali a carattere riservato**;
- ▶ Protezione di **comunicazioni riservate tra Stato membri** in relazione all'elaborazione della

Trasparenza: comunicazione dei risultati

- ▶ **Riassunto dei risultati in linguaggio facilmente comprensibile**
 - Entro un anno dalla fine dello studio in tutti gli Stati Membri partecipanti
 - Dopo un anno solo se le motivazioni scientifiche sono riportate nel protocollo
 - Secondo formato contenuto nel Regolamento stesso
- ▶ **•Analisi Intermedie** (in accordo al protocollo)
 - Entro un anno dall'analisi

Quali novità

- Un singolo dossier di presentazione
 - Una procedura di domanda semplificata tramite un unico punto di ingresso - portale unico dell'UE - contenente un'unica banca dati di tutti gli studi clinici condotti in Europa
 - Una procedura unica di autorizzazione per tutti gli studi clinici che permetta una valutazione più veloce, uniforme e completa da parte di tutti gli Stati Membri interessati
 - Interazione tra tutte la AC coinvolte con il coordinamento da parte di una AC
 - Introduzione del concetto di Sperimentazione Clinica «a basso livello di intervento»
 - Maggiore trasparenza sul comportamento e sui risultati della sperimentazione clinica, grazie alla registrazione obbligatoria preventiva sul portale dell'UE
 - **Tempistiche definite**
- 

I tempi autorizzativi - CTA



- Ó Valutazione iniziale (SM relatore)
- Ó Revisione coordinata (tutti gli SM coinvolti)
- Ó Consolidamento della risposta (SM relatore)

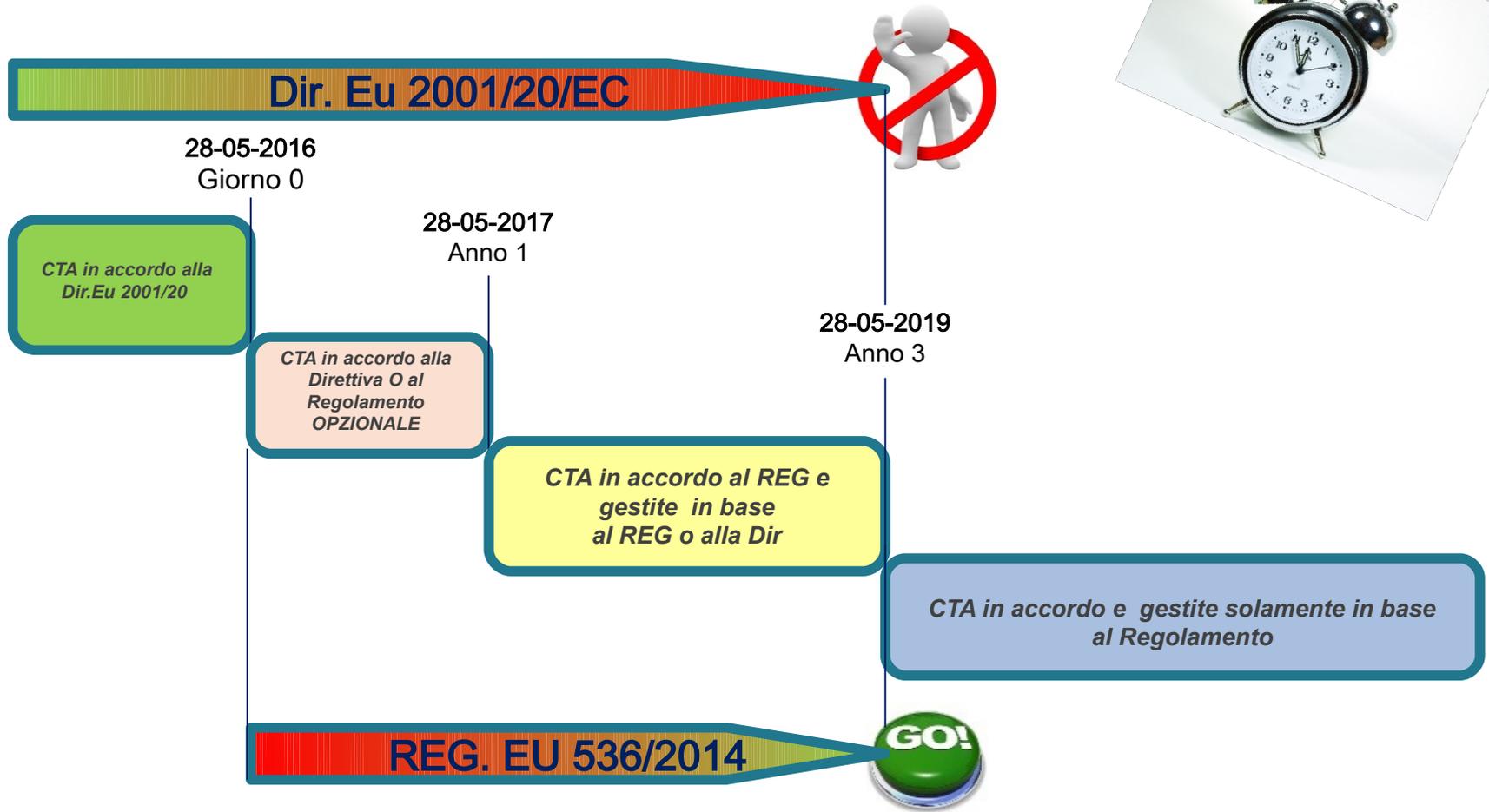
I tempi autorizzativi – Em. Sost.



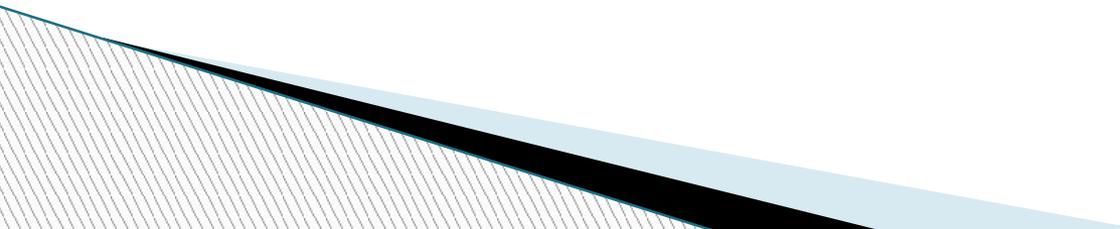
Rispetto dei tempi: il ruolo dei Comitati Etici

- ▶ **Procedura coordinata** di valutazione e **tempistiche definite** dei tempi di autorizzazione
- ▶ Libera scelta agli Stati Membri in merito al **coinvolgimento** dei Comitati Etici ma nel rispetto dei tempi definiti
- ▶ Ci si aspetta il coinvolgimento del Comitato Etico esclusivamente per la valutazione sulla “**fattibilità locale**” (l'autorizzazione viene espressa centralmente)

Entrata in vigore



Cosa occorre adesso

- ▶ Rispetto delle tempistiche dei CE nei confronti del nuovo Regolamento
 - ▶ Impegno del rispetto dei tempi da parte di AIFA in previsione “della corsa alla competitività” in vista del regolamento
 - ▶ Attivazione e-submission, e sua connessione con il portale EU
 - ▶ Vera armonizzazione a livello italiano tra i CE: riunioni, documentazione, tempi di valutazione, tempi di rilascio verbali, finalizzazione dei contratti
- 

Alcuni punti...

▶ Il Portale Unico

- *“One major component for the successful delivery of the revamped regulatory system is the development of a new European IT infrastructure consisting of a **CT Portal** and an associated **EU CTs database**”* <http://pharmaviews.eu>

▶ La scelta del “Reporting Member State”

- *“Sponsors are free to choose the reporting MS. This might tempt sponsors to choose MS that are known for their less onerous assessments. Thus, when aiming for high quality review, the question of which body should perform the R/BA cannot be left to the MSs’ own discretion”* (BMJ – New EU clinical trials regulation; 2014;348 – 05Jun2014)

▶ I Comitati Etici

- *The ECs review will be required to be performed within same national timetable – it remains unclear how this work*

Grazie per l'attenzione

