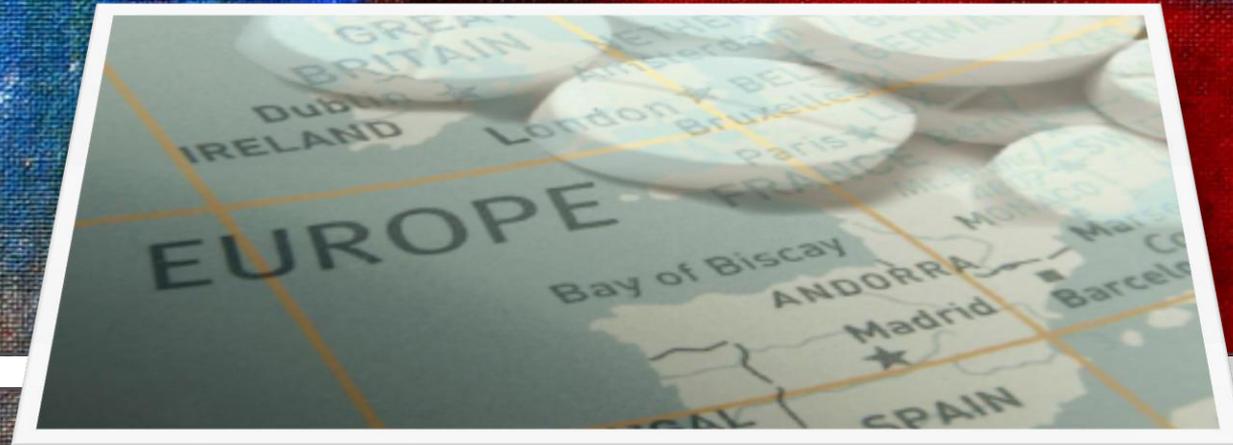


“GLI ASPETTI REGOLATORI DELLA RICERCA INDIPENDENTE IN RELAZIONE AL NUOVO REGOLAMENTO EUROPEO”

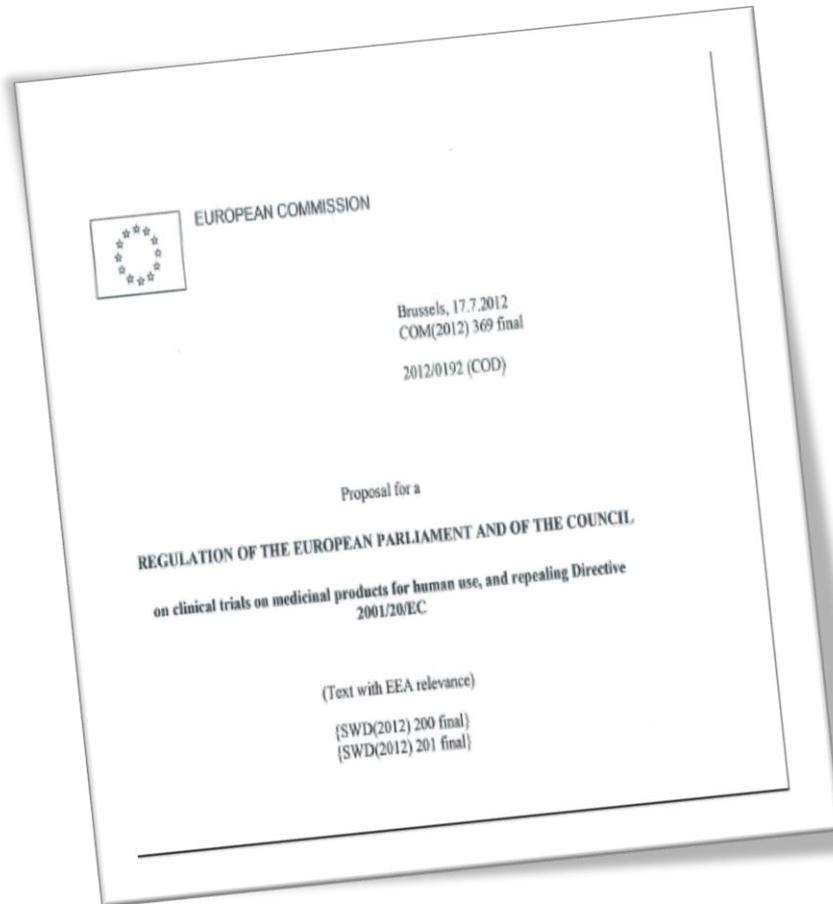


Sara Cazzaniga
Janssen-Cilag - GCO Manager
Corso di sperimentazione clinica
Genova, 16 settembre 2014

New EU Clinical Trials Regulation – Final Adoption by European Parliament

On 3 April, the **European Parliament** approved the new EU Clinical Trials Regulation. The European Commission had published its legal proposal back in July 2012. The main objective was to foster the EU's attractiveness in clinical research in an increasingly competitive global market and reverse the clinical trials conducted in Europe

Il 16.04.2014 il Consiglio dell'Unione Europea ha reso pubblici gli esiti della votazione del 14.04.2014, favorevole all'entrata in vigore del regolamento.



Publicazione sulla Gazzetta dell'Unione Europea.....

Gazzetta ufficiale L 158 dell'Unione europea



Edizione
in lingua italiana

Legislazione

57° anno
27 maggio 2014

Sommario

I Atti legislativi

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 (*) 1
- * Regolamento (UE) n. 537/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, sui requisiti specifici relativi alla revisione legale dei conti di enti di interesse pubblico e che abroga la decisione 2005/909/CE della Commissione (*) 77
- * Regolamento (UE) n. 538/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, che modifica il regolamento (UE) n. 691/2011 relativo ai conti economici ambientali europei (*) 113
- * Regolamento (UE) n. 539/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, relativo alle importazioni di riso originario del Bangladesh e che abroga il regolamento (CEE) n. 3491/90 125
- * Regolamento (UE) n. 540/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, relativo al livello sonoro dei veicoli a motore e i dispositivi silenziatori di sostituzione, che modifica la direttiva 2007/46/CE e che abroga la direttiva 70/157/CEE (*) 131

DIRETTIVE

- * Direttiva 2014/56/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, che modifica la direttiva 2006/43/CE relativa alle revisioni legali dei conti annuali e dei conti consolidati (*) 196

(*) Testo rilevante ai fini del SEE

IT

Gli atti i cui titoli sono stampati in caratteri chiari appartengono alla gestione corrente. Essi sono adottati nel quadro della politica agricola e hanno generalmente una durata di validità limitata.

I titoli degli altri atti sono stampati in grassetto e preceduti da un asterisco.

Next steps

Publicazione in Gazzetta ufficiale dell'Unione Europea (27 maggio 2014)



A partire dalla stessa sono decorsi i 20 giorni di «vacatio legis», al termine dei quali il testo ha acquisito forza di legge.

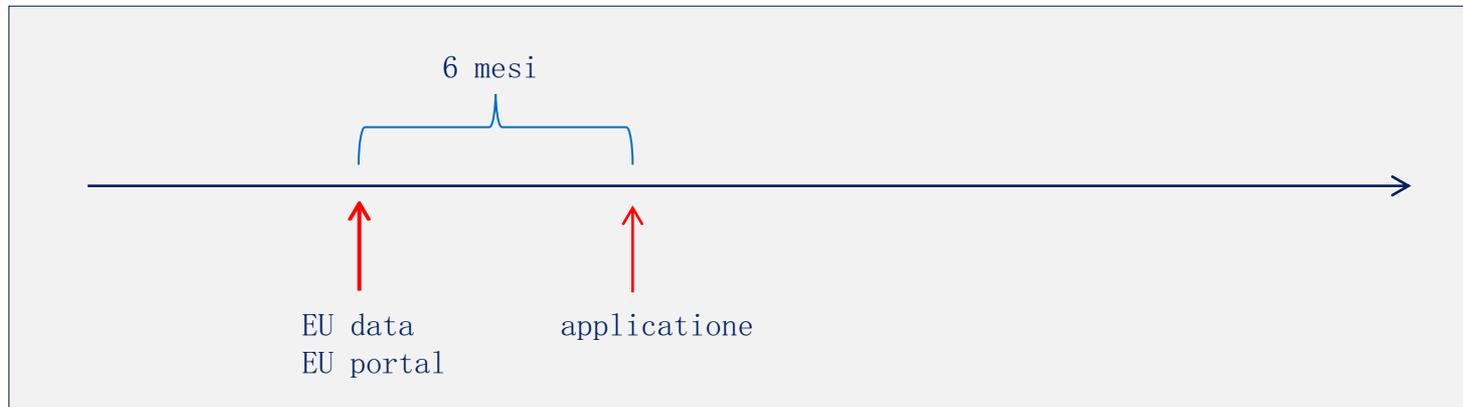
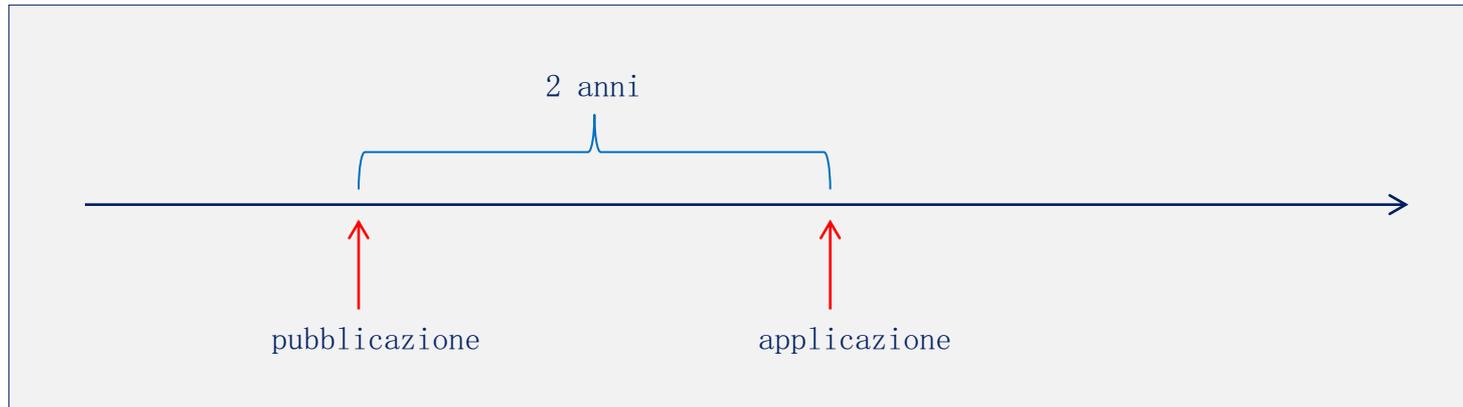


Il nuovo regolamento non entrerà in vigore fino a 6 mesi da quando sarà attivo il portale unico europeo (attualmente in sviluppo in EMA).

Non sono state definite dead line ma non è atteso divento effettivo prima del 2016.

APPLICAZIONE

Il Regolamento si applica dopo due anni dalla sua pubblicazione sulla GU dell'Unione europea e comunque non prima di sei mesi dalla pubblicazione delle funzionalità del portale e della banca dati.



IL PUNTO DI PARTENZA



La direttiva 2001/20/CE ha introdotto importanti miglioramenti in materia di sicurezza e di validità etica delle sperimentazioni cliniche nell'UE, nonché di affidabilità dei dati ottenuti dalle sperimentazioni cliniche.

Tuttavia, la direttiva sulla sperimentazione clinica è probabilmente l'atto legislativo dell'UE più aspramente criticato nel settore dei prodotti farmaceutici.

Tali critiche provengono da tutte le parti interessate:

- pazienti,
- industria del settore
- ricerca scientifica.

I dati disponibili avvalorano queste critiche:



- il numero delle domande di autorizzazione alle sperimentazioni cliniche in Europa è diminuito del 25% tra il 2007 e il 2011 ;
- costi di conduzione delle sperimentazioni cliniche sono aumentati;
- il tempo medio d'attesa per avviare una sperimentazione clinica è aumentato del 90%, attestandosi a 152 giorni.

Le disposizioni vigenti della direttiva 2001/20/CE sembrano quindi aver ostacolato la conduzione delle sperimentazioni cliniche in Europa



Intervento Commissione Europea:



- 2 consultazioni pubbliche (2009-2010 e 2011);
- Nel 2009 la Commissione ha incontrato varie volte le parti interessate per conoscerne le valutazioni sul funzionamento della direttiva sulla sperimentazione clinica e per discutere dell'impatto delle potenziali opzioni strategiche;
- Eleborato in concept paper--→ proposta di **Regolamento**

CAMPI DI APPLICAZIONE

L'ambito di applicazione della proposta di regolamento è essenzialmente identico a quello della direttiva 2001/20/CE:

- Si applica alle sperimentazioni cliniche condotte nell'Unione.
- Non si applica agli studi non interventistici.



OSSERVAZIONI PRELIMINARI

- Rendere l'Europa più competitiva
 - Recuperare la fiducia dell'opinione pubblica
 - Semplificare il sistema normativo
 - Uniformare la disciplina applicabile
- > dalle direttive ai regolamenti
- Rendere il sistema più trasparente



NUOVA PROPOSTA IN MATERIA DI SPERIMENTAZIONI CLINICHE



- Proposta di regolamento
- Distinzione fra consulenza scientifica e autorizzazione
- Semplificazione della procedura di autorizzazione
- Unico punto di ingresso (portale europeo)
- Collaborazione tra Stati nella valutazione
- Meccanismo chiaro per designare lo Stato relatore
- Accelerazione dei tempi di autorizzazione (termini procedurali brevi e principio di approvazione tacita)
- Procedura rapida per estendere la sperimentazione ad altri Stati
- Esclusione degli studi non interventistici
- Tutela dei soggetti e consenso informato

NUOVA PROPOSTA IN MATERIA DI SPERIMENTAZIONI CLINICHE

- Nuove norme relative alle comunicazioni in materia di sicurezza
- Nuove norme in materia di conduzione delle sperimentazioni
- Co-Sponsorizzazione
- Coperture assicurative e meccanismi di indennizzo
- Assenze di norme sui comitati etici

NUOVA PROPOSTA IN MATERIA DI SPERIMENTAZIONI CLINICHE

Distinzione fra consulenza scientifica e autorizzazione

Le autorità di regolamentazione possono essere coinvolte nella fase preparatoria di una sperimentazione nel contesto dell'assistenza per l'elaborazione di protocolli, del piano d'indagine pediatrica, della consulenza scientifica e degli studi sulla sicurezza/efficacia dopo l'autorizzazione



NUOVA PROPOSTA IN MATERIA DI SPERIMENTAZIONI CLINICHE



Semplificazione della procedura di autorizzazione

- **Unico punto di ingresso (portale europeo)**
 - Lo sponsor presenta un unico fascicolo di domanda agli Stati membri interessati in cui intende condurre la sperimentazione mediante il portale UE (gestito da EMA);

NUOVA PROPOSTA IN MATERIA DI SPERIMENTAZIONI CLINICHE

Semplificazione della procedura di autorizzazione

- Un solo fascicolo in lingua inglese;
- Interazioni di tutte le AC tramite portale;
- Interazione di tutti i CE (se coinvolti) tramite portale. Il regolamento lascia libertà agli stati membri in merito al coinvolgimento dei CE nel processo di valutazione anche se è stato ribadito che ci si aspetta una valutazione da parte dei CE della fattibilità locale



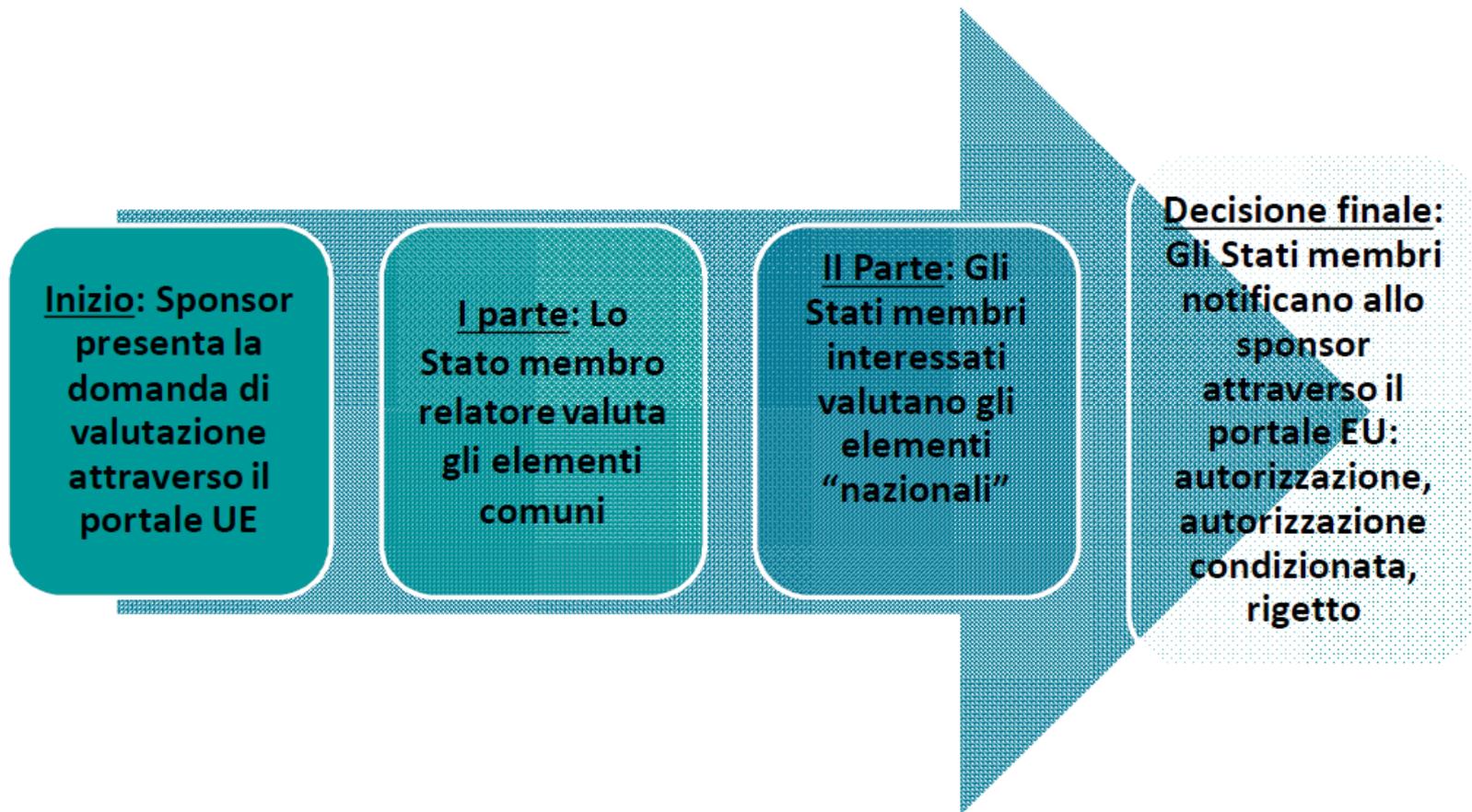
NUOVA PROPOSTA IN MATERIA DI SPERIMENTAZIONI CLINICHE

Meccanismo chiaro per designare lo Stato relatore

Tra gli Stati membri interessati, lo sponsor propone uno Stato membro relatore (che può tuttavia trasferire il ruolo ad un altro stato membro il ruolo)



La nuova procedura coordinata di valutazione



FASI DI AUTORIZZAZIONE DI UNA DOMANDA

1

CONVALIDA

min 10° – max 25° g

Silenzio assenso

Viene stabilito chi è lo SMR

Viene validato il fascicolo di domanda da parte dello SMR

2

VALUTAZIONE

min 55° – max 101° g

PARTE I valutata dallo SMR

Aspetti generali e scientifici
(tipo di sperimentazione, benefici terapeutici, statistica, criteri di inclusione, end point, etichettatura, ecc)

PARTE II valutata da ciascuno SMI

Aspetti etici (consenso informato, modalità di retribuzione o indennizzo, conformità alle modalità di arruolamento previste)

3

DECISIONE

min 60° – max 106° g

Silenzio assenso

Lo SMR decide se

- Autorizzare
- Non autorizzare
- Autorizzare a determinate condizioni

RIASSUMENDO

Procedura di autorizzazione	Proposta di Regolamento	
	Min (giorni)	Max (giorni) (con clock stop)
Sperimentazione clinica	60 (10+45+5)	106 (25+76+5)
Sperimentazione clinica di terapie avanzate	110 (10+95+5)	156 (25+126+5)
Emendamento sostanziale	49 (6+38+5)	95 (21+69+5)
Emendamento sostanziale di una SC di terapie avanzate	99 (6+88+5)	145 (21+119+5)
Aggiunta di uno Stato membro	52	83

TEMPI DI AUTORIZZAZIONE

Al fine di ottenere informazioni aggiuntive dallo Sponsor, lo SM relatore può prorogare il termine di ulteriori 31 giorni

Ai fini della consultazione di esperti lo SM relatore può prorogare il termine dei 45 giorni di ulteriori 50 giorni per le SC che prevedono l'uso di medicinali per terapie avanzate.

NUOVA PROPOSTA IN MATERIA DI SPERIMENTAZIONI CLINICHE



▪NUOVA DEFINIZIONE

Sperimentazione clinica a basso livello di intervento: una sperimentazione clinica che soddisfa tutte le seguenti condizioni:

- a) i medicinali in fase di sperimentazione sono autorizzati;
- b) in base al protocollo della sperimentazione clinica, i medicinali in fase di sperimentazione sono utilizzati in conformità alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio o il loro impiego rientra in un trattamento standard in qualsiasi Stato membro interessato;
- 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 Stato membro interessato;

NUOVA PROPOSTA IN MATERIA DI SPERIMENTAZIONI CLINICHE

Procedura rapida le estendere la sperimentazione ad altri Stati



- Se lo sponsor desidera estendere una sperimentazione clinica autorizzata a un altro SM lo sponsor presenta un fascicolo di domanda a tale SM mediante il portale UE.
- Stato membro relatore resta lo Stato membro relatore per la procedura di autorizzazione iniziale.
- Lo Stato membro interessato aggiuntivo notifica allo sponsor mediante il portale UE la sua decisione in merito alla sperimentazione entro 52 giorni dalla presentazione della domanda

NUOVA PROPOSTA IN MATERIA DI SPERIMENTAZIONI CLINICHE

Esclusione degli studi non interventistici

PROTEZIONE DEI SOGGETTI E CONSENSO INFORMATO

- Il nuovo Regolamento **non modifica sostanzialmente le norme in materia di tutela degli individui e di consenso informato** introdotte dalla Direttiva 2001/20/CE
- Alcune disposizioni vengono riformulate e/o sintetizzate per facilitarne la comprensione
- Viene omessa la norma sui “Comitati Etici”
- **Eccezione: Nuova norma sulle sperimentazioni cliniche in situazioni di emergenza**
- A differenza della Direttiva 2001/20/EC, il nuovo Regolamento disciplina espressamente le fattispecie in cui, a causa delle condizioni di urgenza, non è possibile acquisire preventivamente il consenso libero ed informato



NUOVA PROPOSTA IN MATERIA DI SPERIMENTAZIONI CLINICHE

Nuove norme relative alle comunicazioni in materia di sicurezza



Rispetto alla direttiva 2001/20/CE, tali norme sono state razionalizzate, semplificate:

- opzione per lo sperimentatore di non comunicare allo sponsor eventi avversi, se ciò è previsto nel protocollo;
- comunicazione diretta dei sospetti gravi effetti collaterali negativi inattesi da parte dello sponsor alla banca dati europea Eudravigilance;
- presentazione semplificata della relazione annuale sulla sicurezza da parte dello sponsor; inoltre, la relazione annuale sulla sicurezza non è presentata per i medicinali in fase di sperimentazione autorizzati che sono utilizzati nei limiti della loro indicazione autorizzata.

NUOVA PROPOSTA IN MATERIA DI SPERIMENTAZIONI CLINICHE

Co-Sponsorizzazione



Ogni sperimentazione clinica deve avere uno "sponsor", vale a dire una persona fisica o giuridica responsabile dell'avvio e della gestione della sperimentazione clinica.



Può creare problemi definire lo sponsor unico soprattutto nel caso si Società Scientifiche, istituzioni scientifiche che faticano a stabilire quale soggetto debba agire in qualità di "sponsor unico".

ARTICOLO 68 – SPONSOR

Una sperimentazione clinica può avere **uno o più sponsor**.

Qualsiasi sponsor può delegare la totalità o una parte dei suoi compiti a una persona fisica, a una società, a un'istituzione o a un organismo. Tale delega non pregiudica la responsabilità dello sponsor.

Lo sperimentatore e lo sponsor possono essere la stessa



NUOVA PROPOSTA IN MATERIA DI SPERIMENTAZIONI CLINICHE

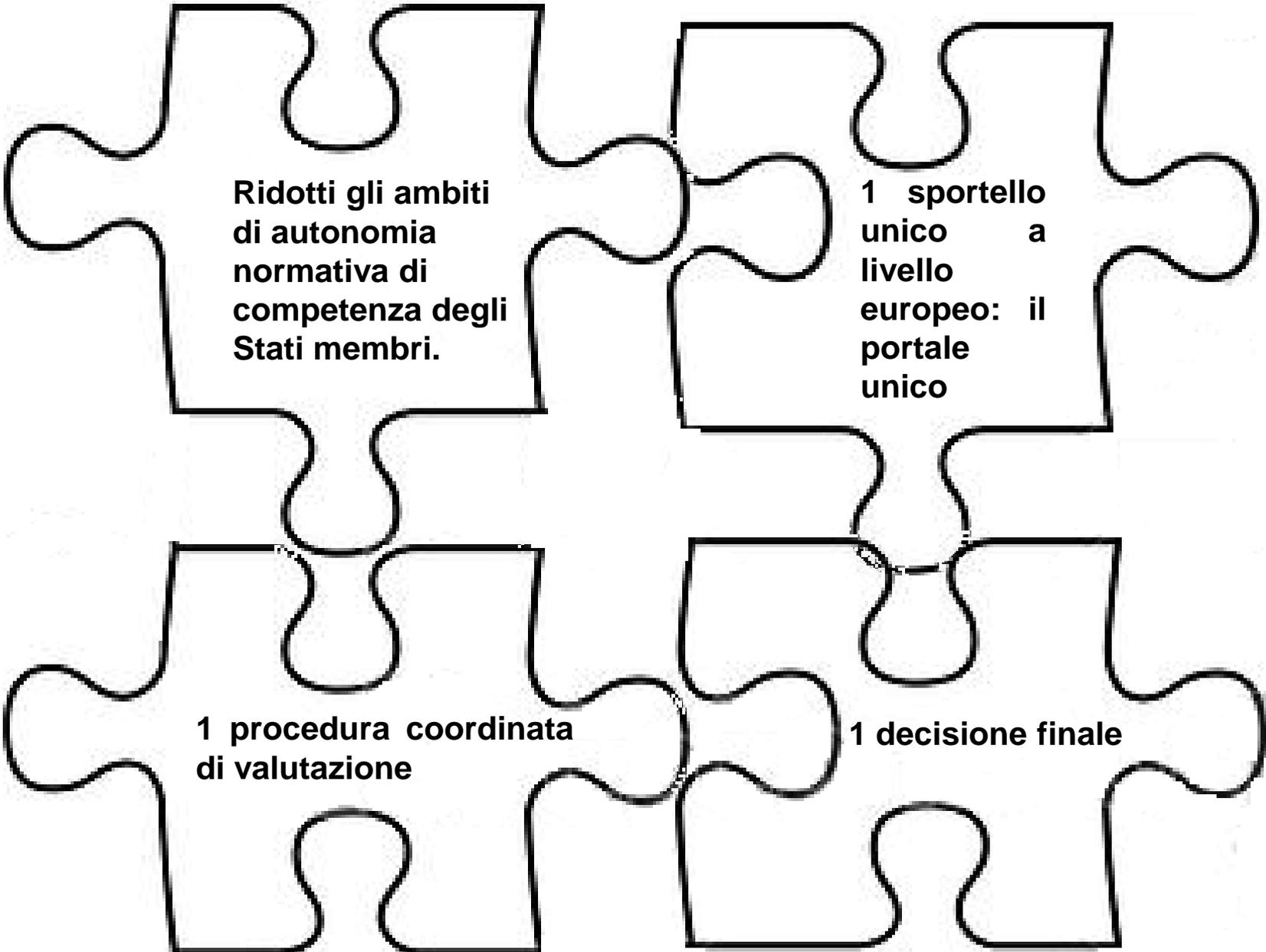
Coperture assicurative e meccanismi di indennizzo

La direttiva 2001/20/CE ha introdotto un'"assicurazione obbligatoria/indennizzo obbligatorio → aumento costi nella conduzione delle sperimentazioni → non evidenziato aumento del numero dei risarcimenti danni.



La proposta di regolamento prende atto del fatto che non sempre le sperimentazioni cliniche presentano un rischio aggiuntivo per i soggetti rispetto al trattamento nella normale pratica clinica. Di conseguenza, in assenza di rischi aggiuntivi, o se tali rischi sono trascurabili, non è necessario fornire un risarcimento danni specifico (sotto forma di assicurazione o di indennizzo) per la sperimentazione clinica. In questi casi la copertura assicurativa del medico, dell'istituzione o l'assicurazione della responsabilità civile prodotti offrono una copertura sufficiente.

Dalla Direttiva al Regolamento



**Ridotti gli ambiti
di autonomia
normativa di
competenza degli
Stati membri.**

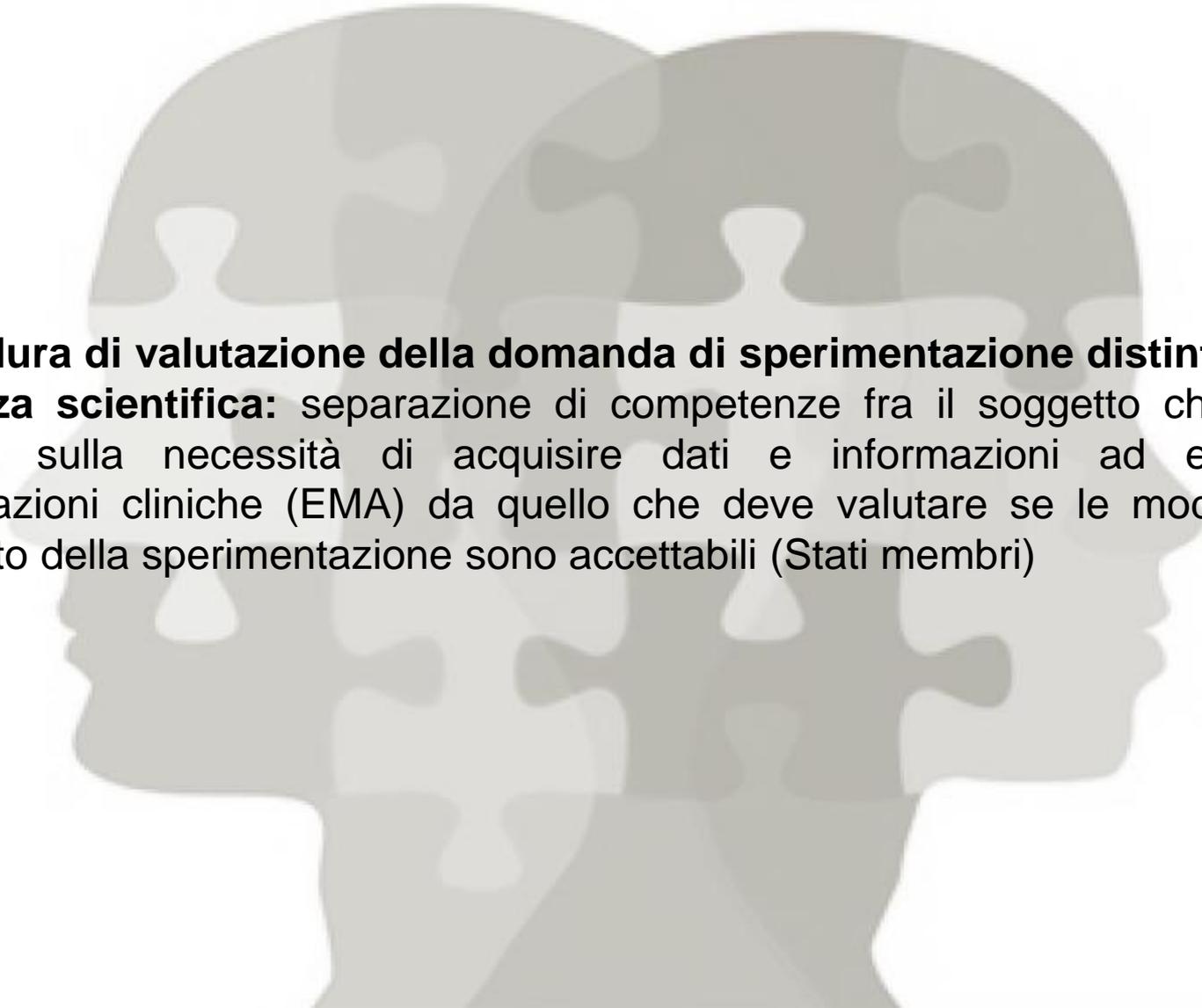
**1 sportello
unico a
livello
europeo: il
portale
unico**

**1 procedura coordinata
di valutazione**

1 decisione finale

Dalla Direttiva al Regolamento

La procedura di valutazione della domanda di sperimentazione distinta dalla consulenza scientifica: separazione di competenze fra il soggetto che deve esprimersi sulla necessità di acquisire dati e informazioni ad esito di sperimentazioni cliniche (EMA) da quello che deve valutare se le modalità di svolgimento della sperimentazione sono accettabili (Stati membri)



Interazione dei CE

Il Regolamento lascia libera scelta agli SM in merito al coinvolgimento dei CE nel processo di valutazione (nel rispetto tuttavia dei tempi stabiliti).

E' stato ribadito comunque che la Commissione si aspetta da parte dei CE una valutazione sulla "fattibilità locale", visto che l'autorizzazione viene espressa centralmente.

Interazione dei CE

Qualora uno SM intenda coinvolgere il CE per le valutazioni etico-scientifiche (etica e scienza sono inscindibili), e non si vede come sia possibile evitarlo, il CE dovrà interagire anch'esso con il Portale unico.

NB: La Commissione ha chiaramente indicato che, qualora coinvolti, i CE dovranno prevedere frequenze di riunioni almeno settimanali

NUOVA PROPOSTA IN MATERIA DI SPERIMENTAZIONI CLINICHE

Accelerazione dei tempi di autorizzazione:

termini procedurali brevi e principio di approvazione tacita)

- entro 6 giorni lo SM relatore deve confermare l'accettazione della domanda

Lo Stato membro relatore elabora la relazione di valutazione sia allo sponsor che agli altri Stati membri interessati entro i seguenti termini:

- a) entro 10 giorni dalla data di convalida per le sperimentazioni cliniche a

Basso livello di intervento:

- b) entro 25 giorni dalla data di convalida per le sperimentazioni cliniche diverse da quelle a basso livello di intervento;

- c) entro 30 giorni dalla data di convalida per qualsiasi sperimentazione clinica che prevede l'uso di un medicinale in fase di sperimentazione per terapie avanzate.



DOMANDE



CAMBIA LA GEOGRAFIA MONDIALE DELLA RICERCA CLINICA

Clinical trials submitted in marketing-authorisation applications to the European Medicines Agency

Overview of patient recruitment and the geographical location of investigator sites

Concerning data from 2005 to 2011



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

- 61.9% of the patients in pivotal trials submitted in MAAs to the Agency during the observation period from January 2005 to December 2011 were from third countries, comprising 27.8% from the ROW region (Africa, Middle East/Asia/Pacific, Australia/New Zealand, Central/South America, CIS, Eastern Europe-non EU), and 34.1% from North America.
- 9.4% of patients in pivotal trials submitted in MAAs to the Agency during the observational period from January 2005 to December 2011 were included in trials in Middle East/Asia/Pacific.
- 9.4% of patients in pivotal trials submitted in MAAs to the Agency during the observational period from January 2005 to December 2011 were included in trials in Central/South America.

DEFINIZIONI



Regolamenti

Un regolamento è un atto legislativo vincolante. Deve essere applicato in tutti i suoi elementi nell'intera Unione europea. Ad esempio, quando l'UE ha deciso di proteggere le denominazioni d'origine di prodotti agricoli provenienti da determinate aree, come il prosciutto di Parma, il Consiglio ha adottato un regolamento.

Direttive



Una direttiva è un atto legislativo che stabilisce un obiettivo che tutti i paesi dell'UE devono realizzare. Ciascun paese può però decidere come procedere. È quanto è avvenuto con la direttiva sull'orario di lavoro, che stabilisce che i lavoratori non possono prestare un numero eccessivo di ore straordinarie. La direttiva prevede periodi di riposo minimi e un numero massimo di ore di lavoro, ma spetta a ciascun paese adottare le leggi per dare attuazione a questi principi.

Articolo 32

Sperimentazioni cliniche in situazioni di emergenza

1. In deroga all'articolo 28, paragrafo 1, lettere c) e d), all'articolo 30, paragrafo 1, lettere a) e b), e all'articolo 31, paragrafo 1, lettere a) e b), è possibile acquisire il consenso informato alla continuazione della sperimentazione clinica dopo l'avvio della stessa e fornire le informazioni relative alla sperimentazione clinica dopo l'avvio della stessa se tutte le seguenti condizioni sono soddisfatte:

a) non è possibile ottenere il consenso informato preventivo dal soggetto, né fornire informazioni preventive al soggetto a causa dell'urgenza della situazione, dovuta a una condizione clinica improvvisa che ne mette in pericolo la vita o ad altra condizione clinica grave,

b) non è disponibile un rappresentante legale;

c) il soggetto non ha precedentemente sollevato obiezioni note allo sperimentatore;

d) la ricerca è direttamente associata a una condizione clinica che impedisce di ottenere il consenso informato preventivo e di fornire informazioni preventive;

e) la sperimentazione clinica pone un rischio e un onere minimi per il soggetto.

2. Il consenso informato di cui al paragrafo 1 è acquisito, e le informazioni in merito alla sperimentazione clinica sono fornite, in conformità ai seguenti requisiti:

a) per quanto riguarda i soggetti incapaci e i minori, il consenso informato di cui al paragrafo 1 è prestato quanto prima possibile dal rappresentante legale e le informazioni di cui al paragrafo 1 sono fornite quanto prima possibile al soggetto;

b) per quanto riguarda gli altri soggetti, il consenso informato di cui al paragrafo 1 è prestato quanto prima possibile dal rappresentante legale o dal soggetto (a seconda dell'opzione più rapida) e le informazioni di cui al paragrafo 1 sono fornite quanto prima possibile al rappresentante legale o al soggetto (a seconda dell'opzione più rapida).

Ai fini della lettera b), se il consenso informato è prestato dal rappresentante legale, il consenso informato alla continuazione della sperimentazione viene acquisito dal soggetto, non appena questi è in grado di dare il proprio consenso informato.