



AZIENDA OSPEDALIERA
UNIVERSITARIA INTEGRATA
VERONA



*Azienda Provinciale
per i Servizi Sanitari
Provincia Autonoma di Trento*

L'impatto del Regolamento europeo sulla ricerca “indipendente”

Aldo P. Maggioni, MD, FESC
Centro Studi ANMCO, Firenze

Venerdì, 13 Novembre 2015 – Verona

I

(Legislative acts)

REGULATIONS

REGULATION (EU) No 536/2014 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL

of 16 April 2014

on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC

(Text with EEA relevance)

Entry into force

This Regulation shall enter into force on the twentieth day following that of its publication in the *Official Journal of the European Union*.

It shall apply as from six months after the publication of the notice referred to in Article 82(3), but in any event no earlier than 28 May 2016.

This Regulation shall be binding in its entirety and directly applicable in all Member States.

Done at Strasbourg, 16 April 2014.

For the European Parliament

The President

M. SCHULZ

For the Council

The President

D. KOURKOULAS

Il contesto della ricerca “indipendente”

- Le nuove regole valgono per gli studi multinazionali
- Le nuove regole valgono per gli studi sui farmaci
- Esistono studi multinazionali “indipendenti” sui farmaci ?

- Horizon 2020
- Oxford University
- NIH
- Rari studi spontanei multinazionali di Università tedesche, o di gruppi accademici di Nord-Europa
- ???

I potenziali aspetti favorevoli

- La tempistica ben definita
- Il concetto di “tacit authorization”
- Il concetto di “damage compensation”
- Il concetto di “low interventional” clinical trial
- Tutta la documentazione su un unico EU portal

- Il riconoscimento che esistono sponsor non industriali
- Il riconoscimento della peculiarità dei trial in condizioni di emergenza

Submission, definition of the reporting Member State and validation of the application
10+15 days maximum



Assessment review by the reporting Member State (Part 1)
45+31 days maximum

Assessment review by the concerned Member State (Part 2)
45+31 days maximum



Notification of Member States concerned to the sponsor on the EU portal of authorization, authorization refusal or authorization subject to conditions
5 days maximum

106 day maximum from the application date

I potenziali aspetti favorevoli

- La tempistica ben definita
- Il concetto di “tacit authorization”
- Il concetto di “damage compensation”
- Il concetto di “low interventional” clinical trial
- Tutta la documentazione su un unico EU portal

- Il riconoscimento che esistono sponsor non industriali
- Il riconoscimento della peculiarità dei trial in condizioni di emergenza

REGULATION (EU) No 536/2014 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 April 2014

on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC

Articolo 8

- (8) The timelines for assessing an application dossier for clinical trials should be sufficient to assess the file while, at the same time, ensuring quick access to new, innovative treatments and ensuring that the Union remains an attractive place for conducting clinical trials. Against this background, Directive 2001/20/EC introduced the concept of **tacit authorisation**. This concept should be maintained in order to ensure that timelines are adhered to. In the event of a public health crisis, Member States should have the possibility to assess and authorise a clinical trial application swiftly. No minimal timelines for approval should therefore be established.

I potenziali aspetti favorevoli

- La tempistica ben definita
- Il concetto di “tacit authorization”
- **Il concetto di “damage compensation”**
- Il concetto di “low interventional” clinical trial
- Tutta la documentazione su un unico EU portal

- Il riconoscimento che esistono sponsor non industriali
- Il riconoscimento della peculiarità dei trial in condizioni di emergenza

Il problema delle Assicurazioni

Esempi concreti dal Centro Studi ANMCO

Periodo pre-Decreto del Ministero della Salute 17.12.2004

- Assicurazione stipulata dal promotore della sperimentazione
- Studio GISSI-HF (2003):
 - Costo per paziente/anno= **17€**

Periodo post-Decreto del Ministero della Salute 17.12.2004

- Possibili esenzioni per gli studi no-profit dagli obblighi assicurativi da parte del promotore della sperimentazione
- Assicurazione a carico delle istituzioni ospedaliere partecipanti
- Studio SWEET-ACS (2007):
 - Assicurazione necessaria per 10/70=**14% dei centri partecipanti**
 - Costo per paziente/anno= **22€**

Periodo post-Decreto sulle Assicurazioni 14.07.2009

- Requisiti minimi per le polizze assicurative a tutela dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche dei medicinali
- Studi ISCHEMIA (2013)
 - Assicurazione necessaria per 13/15= **87% dei centri partecipanti**
 - Costo per paziente/anno= **56€, 64€, 87€** in base ai preventivi di 3 diversi broker assicurativi

Damage compensation

- Member States shall ensure that systems for compensation for any damage suffered by a subject resulting from participation in a clinical trial conducted on their territory are in place in the form of insurance, a guarantee, or a similar arrangement that is equivalent as regards its purpose and which is appropriate to the nature and the extent of the risk.
- Member States shall not require any additional use of the system referred to in paragraph above from the sponsor for low-intervention clinical trials, if any possible damage that could be suffered by a subject resulting from the use of the investigational medicinal product in accordance with the protocol of that specific clinical trial on the territory of that Member State is covered by the applicable compensation system already in place.

I potenziali aspetti favorevoli

- La tempistica ben definita
- Il concetto di “tacit authorization”
- Il concetto di “damage compensation”
- **Il concetto di “low interventional” clinical trial**
- Tutta la documentazione su un unico EU portal

- Il riconoscimento che esistono sponsor non industriali
- Il riconoscimento della peculiarità dei trial in condizioni di emergenza

“Low interventional” clinical trial

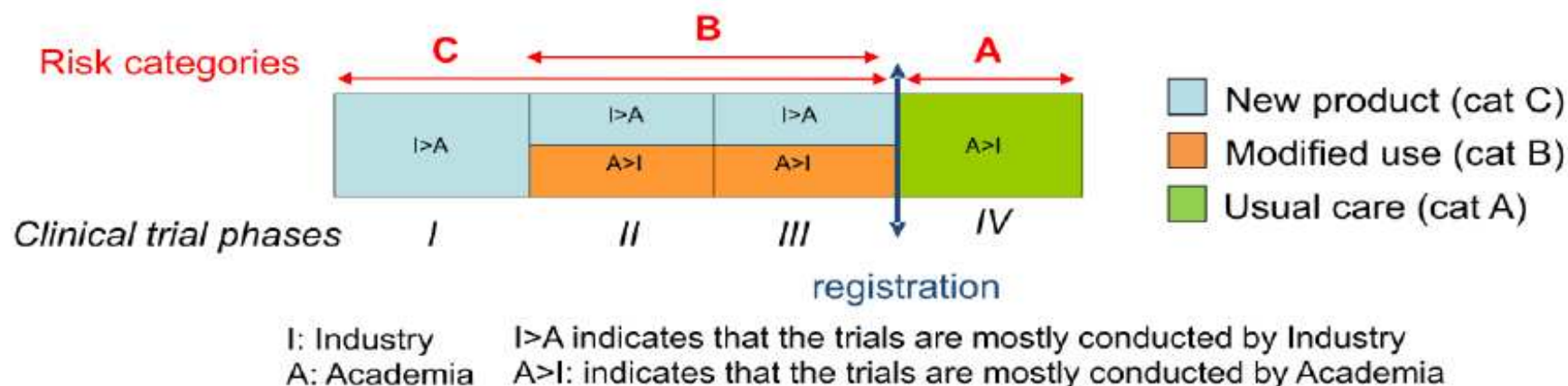
- The investigational medicinal product is covered by a marketing authorisation
- That product is not used in accordance with the terms of the marketing authorisation, but the use is evidence-based and supported by published scientific evidence on the safety and efficacy
- The intervention poses only very limited additional risk to the subject compared to normal clinical practice

Where the investigational or auxiliary medicinal product have already been placed on the market as an authorised medicinal product, as a general rule no additional labelling should be required for clinical trials that do not involve the blinding of the label.

Risk categories for clinical trials

- Usual care (Category A): Clinical trials testing authorised medicinal products in accordance with the marketing authorisation;
- Modified use (Category B): Clinical trials testing authorised medicinal products according to treatment regimens outside the marketing authorisation, either supported (a), or not supported (b) by published evidence and/or guidance and/or established medical practice (note that categories Ba and Bb are not necessarily related to clinical trial phases II and III respectively, see Glossary);
- New product (Category C): Clinical trials testing non-authorised medicinal products.

Figure 1. Risk categories and clinical development of medicinal products



I potenziali aspetti favorevoli

- La tempistica ben definita
- Il concetto di “tacit authorization”
- Il concetto di “damage compensation”
- Il concetto di “low interventional” clinical trial
- **Tutta la documentazione su un unico EU portal**
- Il riconoscimento che esistono sponsor non industriali
- Il riconoscimento della peculiarità dei trial in condizioni di emergenza

EU portal and EU database

- The Agency shall, in collaboration with the Member States and the Commission, set up and maintain a portal at Union level as a single entry point for the submission of data and information relating to clinical trials in accordance with this Regulation.
- The EU portal shall be technically advanced and user-friendly so as to avoid unnecessary work.
- The Agency shall, in collaboration with the Member States and the Commission, set up and maintain a EU database at Union level.
- The EU database shall identify each clinical trial by a unique EU trial number. The sponsor shall refer to this EU trial number in any subsequent submission relating or referring to that clinical trial.

I potenziali aspetti favorevoli

- La tempistica ben definita
- Il concetto di “tacit authorization”
- Il concetto di “damage compensation”
- Il concetto di “low interventional” clinical trial
- Tutta la documentazione su un unico EU portal

- **Il riconoscimento che esistono sponsor non industriali**
- Il riconoscimento della peculiarità dei trial in condizioni di emergenza

REGULATION (EU) No 536/2014 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 April 2014

on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC

Articolo 81

- (81) As regards Directive 2001/20/EC, experience also shows that a large proportion of clinical trials are conducted by non-commercial sponsors. Non-commercial sponsors frequently rely on funding which comes partly or entirely from public funds or charities. In order to maximise the valuable contribution of such non-commercial sponsors and to further stimulate their research but without compromising the quality of clinical trials, measures should be taken by Member States to encourage clinical trials conducted by those sponsors.

FEES

- This Regulation shall be without prejudice to the possibility for Member States to levy a fee for the activities set out in this Regulation, provided that the level of the fee is set in a transparent manner and on the basis of cost recovery principles.
- **Member States may establish reduced fees for non-commercial clinical trials.**
- A Member State shall not require multiple payments to different bodies involved in this assessment.

Le figure professionali di supporto alla ricerca

(study coordinator, research nurses etc)

Attività caratterizzanti

- Gestione iter dei protocolli di studio presso il Comitato Etico locale;
- Gestione rapporti con i Promotori degli studi e con i Comitati degli studi;
- Supporto nelle attività di screening dei pazienti eleggibili valutando criteri di inclusione/esclusione assieme ai Ricercatori;
- Gestione aspetto organizzativo dell'arruolamento dei pazienti in collaborazione con il medico responsabile: raccolta documentazione e dati paziente, compilazione delle schede di raccolta dati (CRF), gestione delle queries;
- Se previsto dal protocollo, la gestione dei farmaci sperimentali (conservazione e archivio dei kit sperimentali presso il centro, contabilità di quanto consegnato/reso dai pazienti, inventario);
- Supporto nella gestione degli eventuali eventi avversi (registrazione, notifica, raccolta dell'opportuna documentazione);
- Gestione della documentazione dello studio (manuali operativi, brochure pazienti, etc.);
- Supporto nella collaborazione tra diversi reparti ospedalieri, per lo scambio di informazioni, documenti, referti clinici;
- In caso di studi multicentrici, interazione con il personale dislocato negli altri centri di sperimentazione per gli opportuni e proficui scambi di informazione;
- Interazione con il Centro di Coordinamento dello studio e con i Clinical Monitor, a garanzia della qualità dei dati raccolti localmente (risposta alle richieste di chiarimenti, di dati e documenti mancanti, di visite di follow-up scadute, etc).

Figure professionali di supporto alla ricerca

(study coordinator, research nurses etc)

Come inquadrarli?

- **Il contesto ideale**

- Ogni struttura ospedaliera pubblica o privata che svolge ricerca clinica dovrebbe dotarsi di figure professionali adeguate, in grado peraltro di sviluppare un settore capace di richiamare risorse economiche alla struttura stessa

- **Il contesto pratico**

- Le istituzioni di ricerca no-profit sopperiscono spesso all'assenza di figure professionali adeguate presso i centri ospedalieri mediante:
 - Organizzazione di percorsi formativi specializzati che prevedano tirocini pratici assistiti da borse di studio
 - Coinvolgimento di professionisti già formati mediante contratti a progetto legati alla durata dello studio

- **La richiesta**

- Individuazione di un percorso formativo omogeneo tale da qualificare la professionalità di tali figure
- Includere tra le istituzioni per le quali il “job acts” può non essere applicato (mantenendo la possibilità di reali contratti a progetto) le Istituzioni di ricerca legalmente riconosciute e inserite nella Anagrafe Nazionale delle Ricerche

Figure professionali di supporto alla ricerca (study coordinator, research nurses etc)

La proposta concreta

Il Riconoscimento della peculiarità e della professionalità delle figure di supporto alla ricerca

Si propone la modifica del comma 2 dell'art. 47 dello *Schema del D. Legislativo recante Il testo organico delle Tipologie Contrattuali e la Revisione della disciplina delle dansioni, in attuazione della L. 10 Dicembre 2014, n. 183*, che introduce deroghe all'applicazione della disciplina del lavoro subordinato a partire dal 1 gennaio 2016, come segue:

“2. Restano salve da quanto disposto al comma 1:

- a. le collaborazioni per le quali gli accordi collettivi stipulati dalle confederazioni sindacali comparativamente più rappresentative sul piano nazionale prevedono discipline specifiche riguardanti il trattamento economico e normativo, in ragione delle particolari esigenze produttive ed organizzative del relativo settore;
- b. le collaborazioni prestate nell'esercizio di professioni intellettuali per le quali è necessaria l'iscrizione in appositi albi professionali;
- c. le attività prestate nell'esercizio della loro funzione dai componenti degli organi di amministrazione e controllo delle società e dai partecipanti a collegi e commissioni;
- d. le prestazioni di lavoro rese a fini istituzionali in favore delle associazioni e società sportive dilettantistiche affiliate alle federazioni sportive nazionali, alle discipline sportive associate e agli enti di promozione sportiva riconosciuti dal C.O.N.I. come individuati e disciplinati dall'articolo 90 della legge 27 dicembre 2002, n. 289.
- e. **le prestazioni professionali rese nell'ambito di progetti di ricerca di Istituzioni no-profit legalmente riconosciute a svolgere attività di ricerca e regolarmente iscritte alla Anagrafe Nazionale delle Ricerche**

I potenziali aspetti favorevoli

- La tempistica ben definita
- Il concetto di “tacit authorization”
- Il concetto di “damage compensation”
- Il concetto di “low interventional” clinical trial
- Tutta la documentazione su un unico EU portal

- Il riconoscimento che esistono sponsor non industriali
- **Il riconoscimento della peculiarità dei trial in condizioni di emergenza**

Clinical trials in emergency situations

- Informed consent to participate in a clinical trial may be obtained, and information on the clinical trial may be given, after the decision to include the subject in the clinical trial, provided that all of the following conditions are fulfilled:
 - due to the urgency of the situation, caused by a sudden life-threatening or other sudden serious medical condition, the subject is unable to provide prior informed consent and to receive prior information on the clinical trial;
 - there are scientific grounds to expect that participation of the subject in the clinical trial will have the potential to produce a direct clinically relevant benefit for the subject resulting in a measurable health-related improvement alleviating the suffering and/or improving the health of the subject, or in the diagnosis of its condition;
 - it is not possible within the therapeutic window to supply all prior information to and obtain prior informed consent from his or her legally designated representative;
 - the investigator certifies that he or she is not aware of any objections to participate in the clinical trial previously expressed by the subject;
 - the clinical trial relates directly to the subject's medical condition because of which it is not possible within the therapeutic window to obtain prior informed consent from the subject or from his or her legally designated representative and to supply prior information, and the clinical trial is of such a nature that it may be conducted exclusively in emergency situations;
 - the clinical trial poses a minimal risk to, and imposes a minimal burden on, the subject in comparison with the standard treatment of the subject's condition.
- Informed consent to continue the participation in the clinical trial shall be obtained from the subject as soon as he or she is capable of giving informed consent.
- If the subject or, where applicable, his or her legally designated representative does not give consent, he or she shall be informed of the right to object to the use of data obtained from the clinical trial.

Le incertezze

- Come e quando entrerà il nostro paese in questo meccanismo
- Ruolo dei CE attuali nel contesto del regolamento europeo
- La definizione di “low interventional” clinical trial

“Low interventional” clinical trial

- The investigational medicinal product is covered by a marketing authorisation
- That product is not used in accordance with the terms of the marketing authorisation, but the use is evidence-based and supported by published scientific evidence on the safety and efficacy
- The intervention poses only very limited additional risk to the subject compared to normal clinical practice

Where the investigational or auxiliary medicinal product have already been placed on the market as an authorised medicinal product, as a general rule no additional labelling should be required for clinical trials that do not involve the blinding of the label.

I potenziali aspetti favorevoli

(Legislative acts)

- La tempistica ben definita
- Il concetto di “tacit authorization”
- Il concetto di “damage compensation”
- Il concetto di “low interventional” clinical trial
- Tutta la documentazione su un unico EU portal

- Il riconoscimento che esistono sponsor non industriali
- Il riconoscimento della peculiarità dei trial in condizioni di emergenza