

Con il Patrocinio di:



UNIVERSITÀ
POLITECNICA
DELLE MARCHE



DALLA RICERCA SCIENTIFICA ALLA CURA:



SPERIMENTAZIONE CLINICA
E DIRITTI DEI PAZIENTI

Comitato Etico Regionale delle Marche

Il ruolo del Comitato etico regionale nell'ambito della nuova normativa sulle sperimentazioni cliniche

Donatella Gramaglia

Direttore Ufficio Sperimentazione
Clinica AIFA

Ancona, 12 Ottobre 2017



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	Da 0 a 3 anni precedenti	oltre 3 anni precedenti
INTERESSI DIRETTI:				
1.1 Impiego per una società: Ruolo esecutivo in una società farmaceutica	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.2 Impiego per una società: Ruolo guida nello sviluppo di un prodotto farmaceutico	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.3 Impiego per una società: altre attività	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
2. Consulenza per una società	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
3. Consulente strategico per una società	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
4. Interessi finanziari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
5. Titolarità di un brevetto	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
INTERESSI INDIRETTI:				
6. Sperimentatore principale	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
7. Sperimentatore	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
8. Sovvenzioni o altri fondi finanziari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
9. Interessi Familiari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo

* **Donatella Gramaglia**, secondo il regolamento sul Conflitto di Interessi approvato dal CdA AIFA in data 25.03.2015 e pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 15.05.2015 in accordo con la policy 0044 EMA/513078/2010 sulla gestione del conflitto di interessi dei membri dei Comitati Scientifici e degli esperti.



Regolamento (UE) 536/2014



Background

Necessità di rendere competitiva l'UE nella ricerca clinica

- Diminuzione delle Clinical Trial Application (CTAs) tra il 2007 e il 2011
- Aumento dei costi di conduzione dei trial clinici
- Incremento tempo medio di attesa per avviare una SC
- Direttiva 2001/20/CE recepita con diversi requisiti nei diversi Stati membri
- Costi assicurativi aumentati

Source: Concept Paper elaborato dalla Commissione Europea 2011

Regolamento (UE) 536/2014



Impatto

- Non una Direttiva ma un Regolamento: maggiore armonizzazione fra gli Stati Membri (SM)
- Armonizzazione: il Portale permetterà di effettuare una singola domanda di autorizzazione per sperimentazione clinica ad Autorità Competente (AC) e Comitato Etico (CE)
- Collaborazione: il portale faciliterà la collaborazione fra Stati Membri interessati (SMI) nel valutare una domanda di autorizzazione per sperimentazione clinica



Regolamento (UE) 536/2014



Impatto

- Regole e criteri identici in tutti gli Stati Membri
- Regole e criteri identici per studi profit e non-profit
- Notifica tramite Portale della singola decisione per SM
- Trasparenza con la pubblicazione sul Portale dei dati sulle SC
- Dettagliata descrizione del processo di submission, convalida, valutazione ed autorizzazione (artt. 4-27, 36-46)
- e-composizione dossier (Annex I-II)



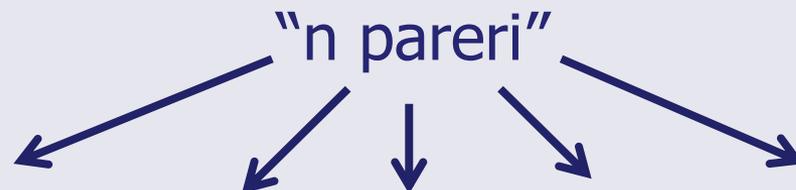
Regolamento (UE) 536/2014

Oggi



- CT: 2 domande su base nazionale (AC/CE)
- AIFA - Autorità competente per autorizzazione
- CE coordinatore per Parere unico
- CE satellite per parere su CI, fattibilità locale e doc. centro specifica

- "2 domande"



- Tante interazioni.....AIFA/ISS/CE/PIs/DG/Sponsor/CE/CE...



Regolamento (UE) 536/2014



Domani...

- CT: 1 sola domanda su base EUROPEA
- 1 singola Autorità Competente per SM
- 2 pareri separati per CT (parte I e II), ma 1 decisione per SM
- Valutazione congiunta degli Stati Membri
- 1 domanda
- Interazioni..... SMR (AC/CE)/SMI - Sponsor(s)



Part I (EU)

One CT dossier

Part II (MS)

Cover letter
EU application form
Protocol
Investigator's Brochure
IMPD
GMP compliance
AMP Dossier
Scientific advice/PIP
Labelling

Recruitment arrangements
Subject info/informed consent
Suitability of investigator
Suitability of facilities
Proof of insurance
Financial /other arrangements
Proof of payment of fee
EU Law on Data protection

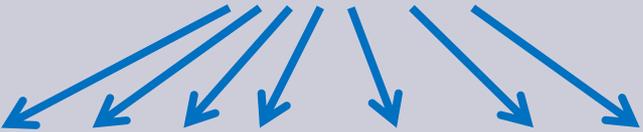
EU Portal



Cosa cambia con il nuovo Regolamento?

Direttiva 2001/20/CE - EudraCT	Regolamento – Portal & Database
Domande multiple per una sperimentazione clinica (1 domanda per ogni SM interessato) / no fascicolo armonizzato	Singola domanda in formato elettronico per tutti gli SM interessati / fascicolo armonizzato per sperimentazione clinica
Valutazione individuale da parte di ogni SM senza uno strumento IT di collaborazione	Valutazione congiunta (tra SMI e SMR) per Parte I facilitata da strumenti IT di collaborazione
Doppia domanda per ogni SM: ad AC e ai CE - No singola decisione per SM (AC & CE)	1 fascicolo di domanda al livello EUROPEO – Valutazione coordinata tra gli SM e singola decisione x SM

Cosa cambia con il nuovo Regolamento?

Direttiva 2001/20/CE - EudraCT	Regolamento – Portal & database
Onere per le AC nel caricare le informazioni nel sistema	Distribuzione dell'onere tra gli utenti (worksharing)
Limitata disponibilità di dati in EudraCT per il pubblico	Accesso a tutte le informazioni relative alla sperimentazione clinica
<p data-bbox="401 815 658 862">Interazioni</p>  <p data-bbox="85 1068 933 1122">AIFA/ISS/CE/PIs/DG/Sponsor/CEs...</p>	<p data-bbox="1282 815 1539 862">Interazioni</p>  <p data-bbox="1103 1068 1707 1182">Stati Membri (SMR/SMI) Sponsor(s)</p>

Alcuni Nuovi Aspetti



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 fasi 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: informazioni al paziente/CI, lettera medico curante, modalità arruolamento, assicurazione, idoneità PI e Centro clinico, rimborsi



Alcuni Nuovi Aspetti (cont.)

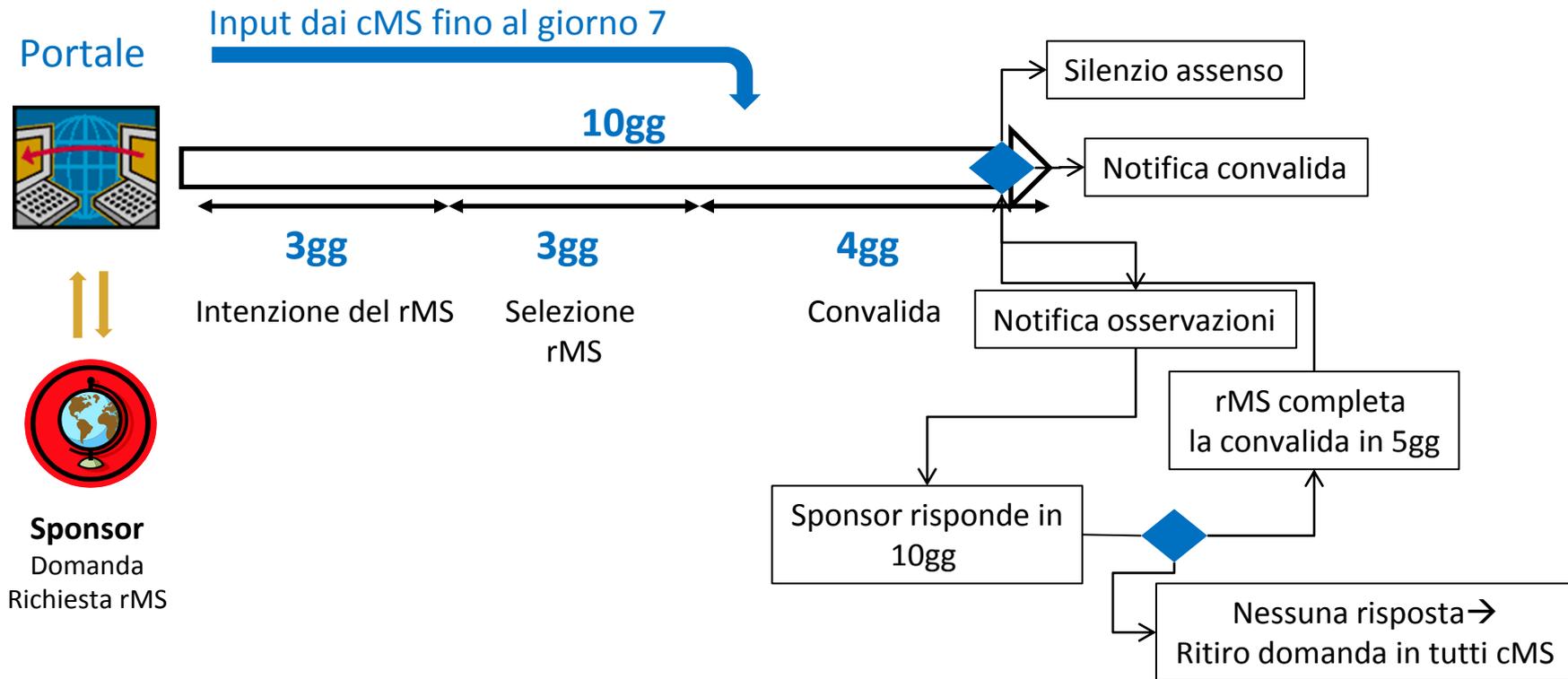


Procedura di valutazione

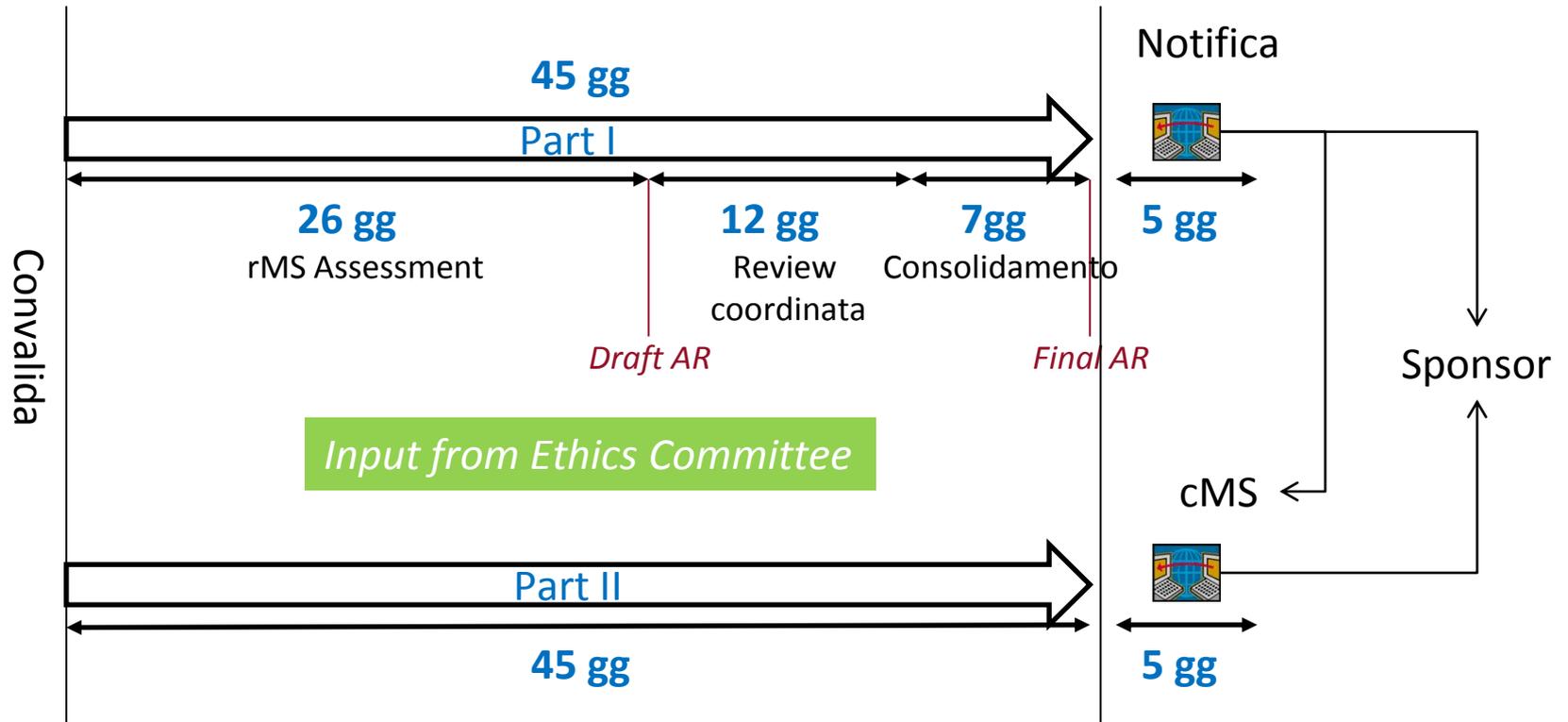
- SM decide chi è coinvolto nella valutazione della parte I e della parte II ai fini della singola decisione
- Il ruolo dei CE rimane una decisione nazionale, ma si deve assicurare la conformità con la procedura e il rispetto delle tempistiche
- E' previsto il silenzio assenso (convalida, decisione SMR, parte II)
- Necessità di stabilire una nuova modalità di interazione tra AIFA e Comitati Etici
- La normativa nazionale dovrà necessariamente essere rivista



CONVALIDA - FLOW



ASSESSMENT - FLOW



Procedura di valutazione in contemporanea AC/CE



Relazione di valutazione – Parte I*
Valutazione coordinata (45 + 31 giorni)

* Coinvolgimento CE?

In Parallelo

Relazione di valutazione – Parte II**
Valutazione nazionale (45 + 31 giorni)

** Coinvolgimento esclusivo CE?

Validazione

Notifica
decisione
SM

Silenzio
assenso



Alcuni Nuovi Aspetti (cont.)



Procedura di valutazione

- Decisione finale comunicata entro 5 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 autorizzato in quello SM



Alcuni Nuovi Aspetti (cont.)

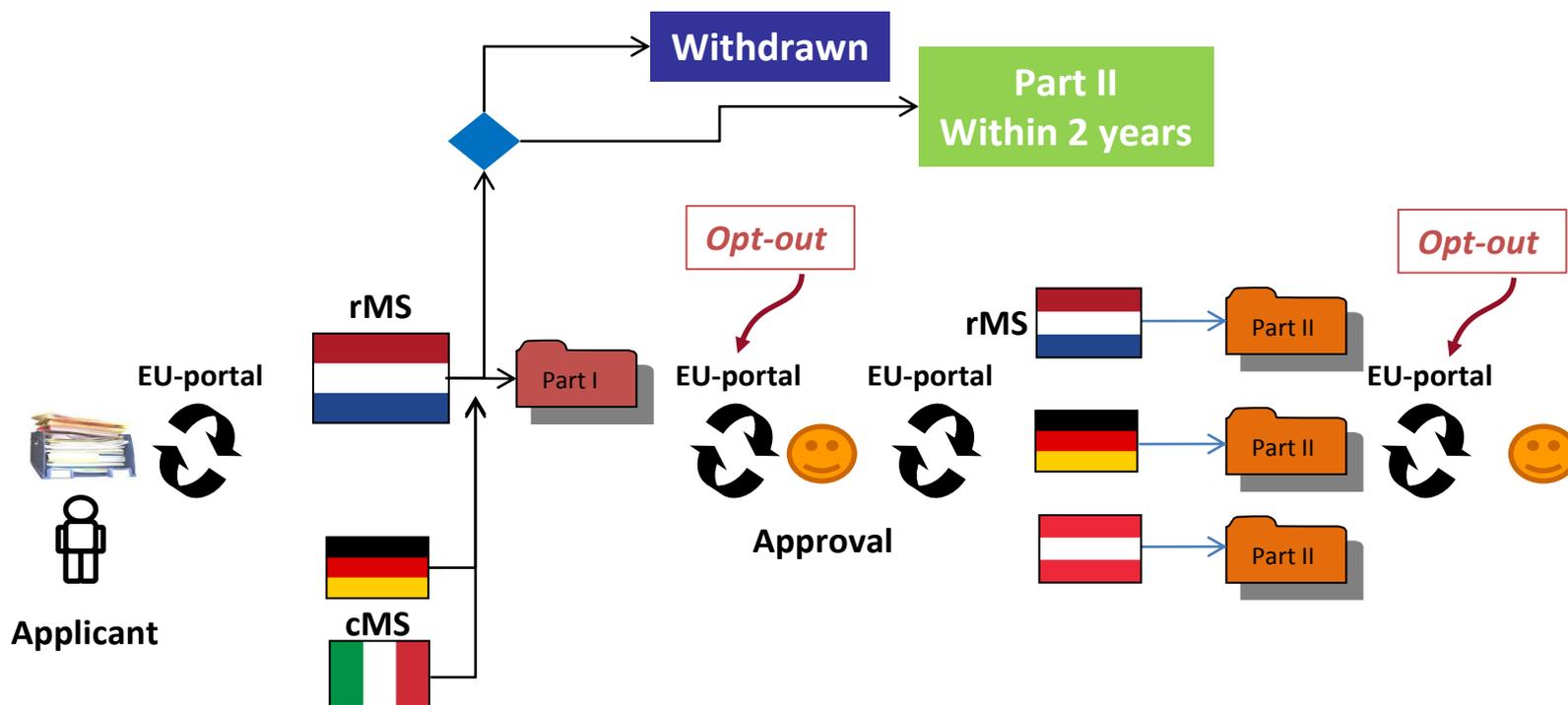


Procedura di valutazione

- Stato membro relatore: proposto dallo Sponsor, ma la proposta è discussa tra gli SM
- Disaccordo per quanto riguarda la parte I (**Opt-Out**) esclusivamente in base alle seguenti motivazioni:
 - a) quando un soggetto dovesse ricevere un trattamento di livello inferiore rispetto alla normale pratica clinica nello SM interessato
 - b) violazione del proprio diritto nazionale
 - c) osservazioni relative alla sicurezza dei soggetti e all'affidabilità e alla robustezza dei dati presentati



ART.11 – LIMITE ALLA PARTE I



Alcuni Nuovi Aspetti (cont.)



Altri aspetti

- Tempistiche di valutazione ridotte (45 giorni rispetto agli attuali 60)
- ...ancora il silenzio-assenso
- Più trasparenza sulle informazioni sui CTs e risultati disponibili anche in versione per il pubblico (*lay person*)
- Introduzione di SC "a basso livello di intervento"



Alcuni Nuovi Aspetti (cont.)



Altri aspetti

- Previste sperimentazioni cliniche in situazioni di emergenza e cluster trials
- Popolazione vulnerabile (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



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



Emergency trial



Article 35: Clinical trials in emergency

- Consent given after decision to include subject in the trial (as per the protocol)
- Urgent, life-threatening or sudden serious condition
- Expectation of direct clinical benefit (trial relates to that condition)
- Timing means impossible to give prior info or get IC
- Investigator certifies that they are not aware of any subject objections (expressed previously)
- Trial poses minimal risk and burden



Emergency trial



Article 35: Clinical trials in emergency

- After intervention – provide information and obtain IC to continue in trial from subject or legal representative
- If consent is from legal representative – consent to continue is obtained from subject as soon as he or she is capable
- If subject (or legal rep) 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.



«Low intervention clinical trial» 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»

- SC a basso livello di intervento non significa necessariamente a basso rischio!
- Rispetto alla tempistica proposta inizialmente per la valutazione (10 giorni) sono state accordate timelines di valutazione standard (45gg)
- Non definito in dettaglio un livello minimo di evidenza richiesto (es. risultati positivi pubblicati da studi 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: potrebbero non aver bisogno di copertura assicurativa, monitoraggio e tracciabilità del farmaco ridotte*



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



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
- LA DECISIONE SU CHI GUIDERÀ IL PROCESSO NELLA VALUTAZIONE UNICA EUROPEA e SULLE MODALITÀ DI INTERAZIONE AC/CE LASCIATA AI SINGOLI SM



Il ruolo del Comitato etico

Article 4

Prior authorisation

A clinical trial shall be subject to scientific and ethical review and shall be authorised in accordance with this Regulation.

- The ethical review shall be performed by an ethics committee in accordance with the law of the Member State concerned. The review by the ethics committee may encompass aspects addressed in Part I of the assessment report for the authorisation of a clinical trial as referred to in Article 6 and in Part II of that assessment report as referred to in Article 7 as appropriate for each Member State concerned.
- Member States shall ensure that the timelines and procedures for the review by the ethics committees are compatible with the timelines and procedures set out in this Regulation for the assessment of the application for authorization of a clinical trial..



COMITATI ETICI

Il comitato etico :

- "MAY" Valutare aspetti (etici) inclusi nella Parte I e parte II
...as appropriate for each MS
- "SHALL" ensure timelines...
- Definizione delle sezioni del dossier di competenza del CE e di quelle di competenza AIFA



N.B.: Union controls!

Meccanismo d'indennizzo



- La Direttiva 2001/20/ CE aveva introdotto un sistema di assicurazione obbligatorio che aveva portato ad un incremento dei costi ed oneri amministrativo-burocratici nella gestione delle SC (si parla dell'800%..)
- 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"
- Il nuovo Regolamento adotterebbe un approccio proporzionato al rischio: per le SC "a basso livello di intervento"gli SM non richiedono una assicurazione supplementare se già coperte da un sistema di risarcimento applicabile già esistente (non necessaria una doppia assicurazione)



GRUPPI di LAVORO COINVOLTI

- Ad hoc Group “Buone Pratiche Cliniche” (Direttiva 2001/20/CE) della Commissione EU
- 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
- 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



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 la Marketing Authorizathion (o negata 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:
 - No dati personali
 - Non c'è definizione di che cosa sono le Commercial Confidential Information - CCI



The Voluntary Harmonisation Procedure

VHP applies to all phase I-IV MN CTs involving 2 or more Member States. It allows the joint assessment of the same documentation provided by the Applicant in a specific timeline, thus leading to the harmonized conclusion on the possibility to approve or reject the CT Application in all the Members States involved.



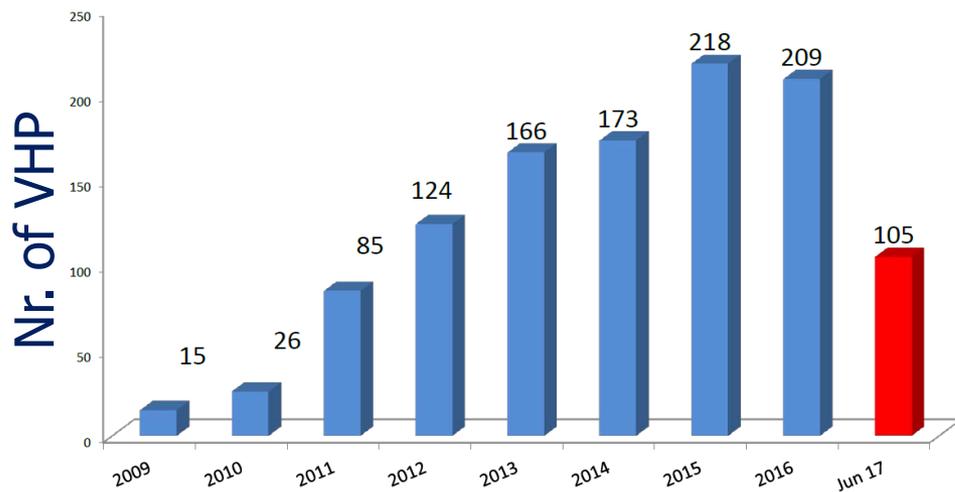
VHP: Main Characteristics

- Harmonization of the Documents (Protocol, IB, IMPD, risk/benefit) shared by the NCA through the VHP-DB
- A rigid and specific Timeline
- Nomination of a Ref-NCA that lead the assessment and collect the comments of the P-NCA
- Coordinated assessment of the CTA, thus leading to a single harmonized decision among the Member States involved
- A fast-track national authorization

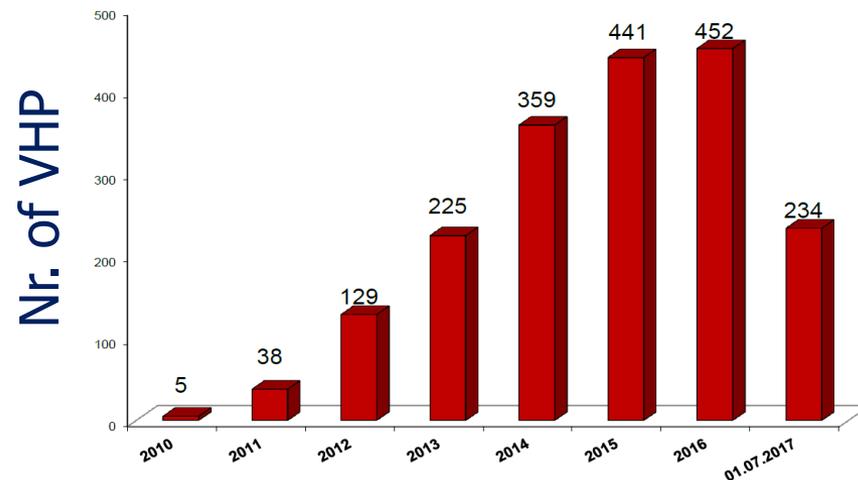


Increasing Numbers of VHP applications

Initial submission

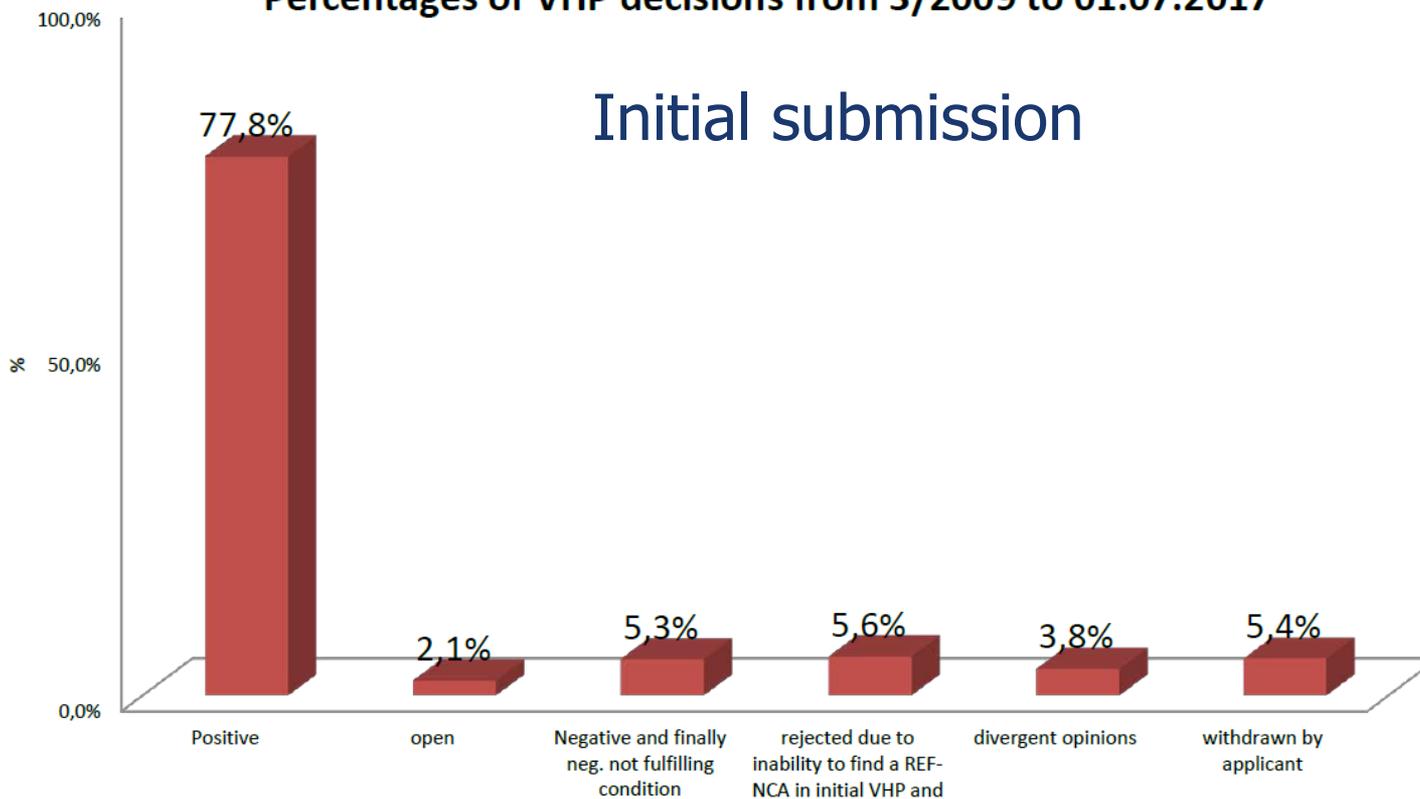


Substantial Amendments



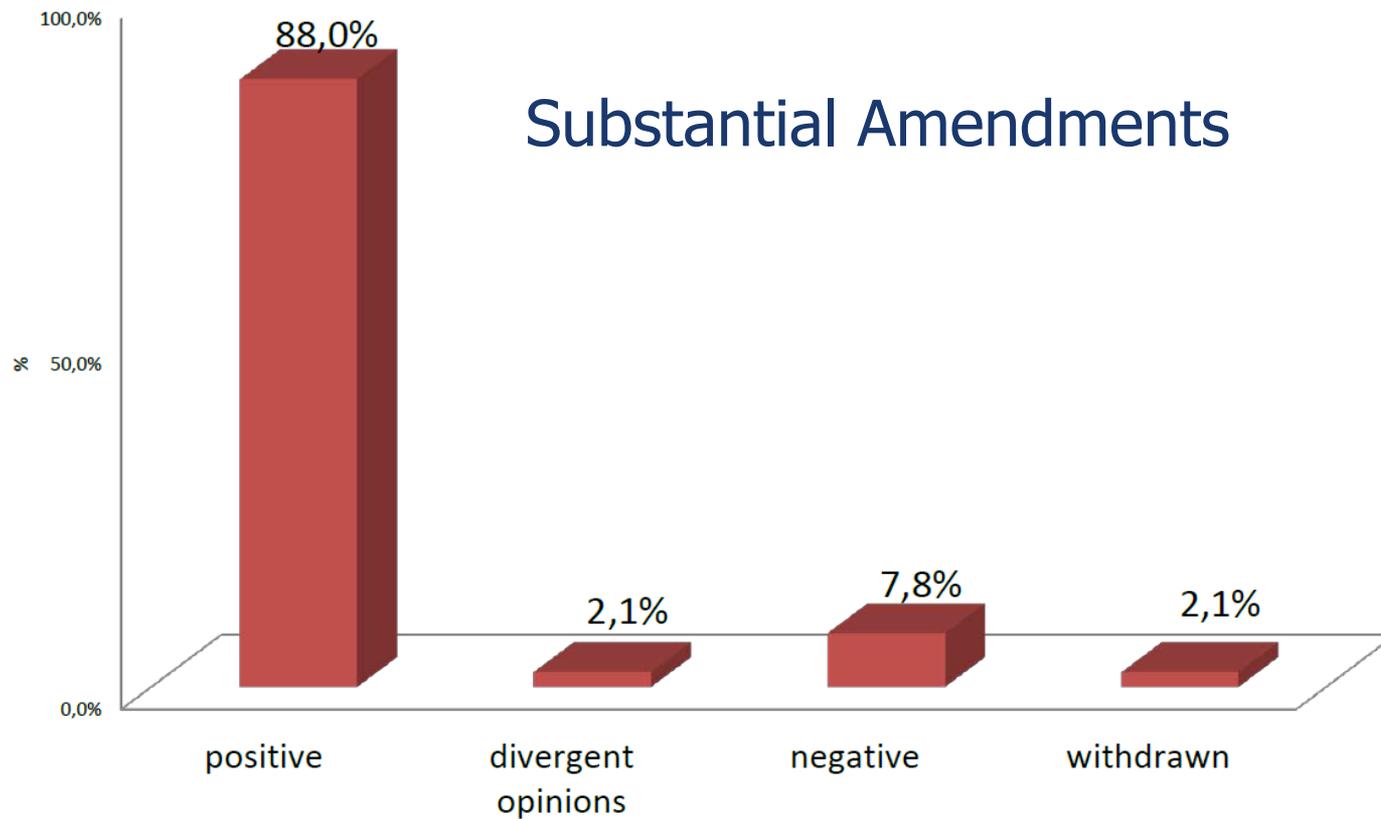
Outcomes of VHP Applications

Percentages of VHP decisions from 3/2009 to 01.07.2017



*including rejection to participate in 2nd waves(18) and case where no REF-NCA (45) was found

Outcomes of VHP Applications

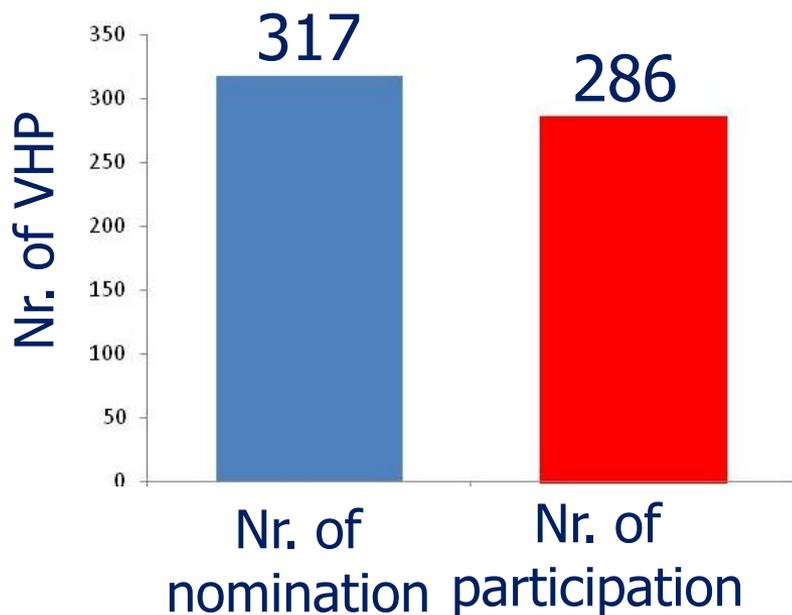


The role of Italy in VHP

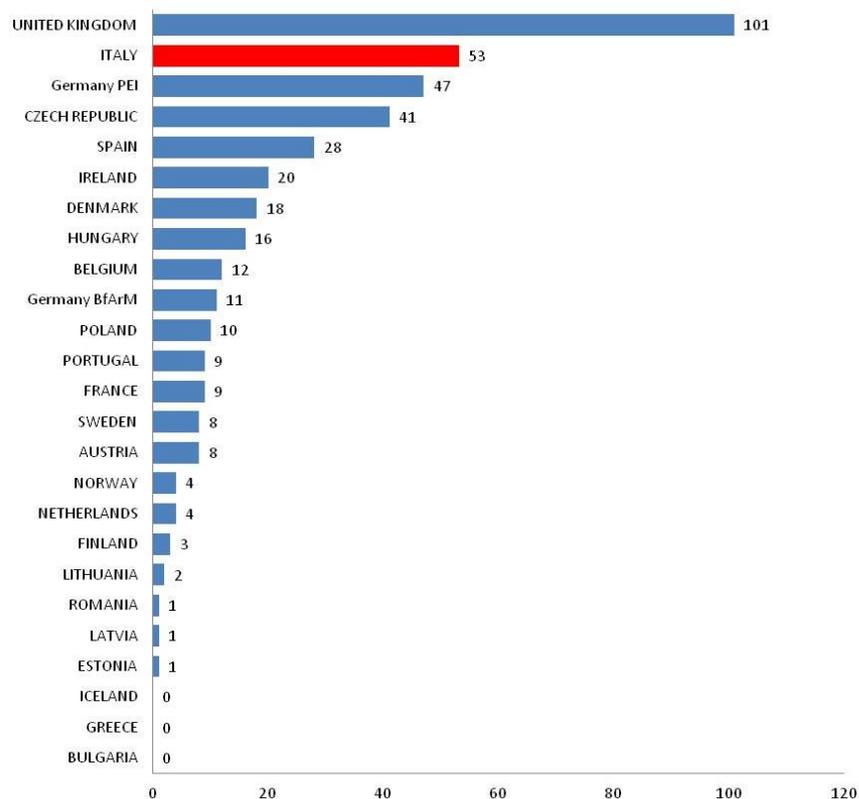


- AIFA has been nominated National Competent Authority for the authorization of CTA only in 2013
- Due to the limited resources the participation of Italy in VHP has been poor until 2015
- Starting from 2015 AIFA implemented the resources and actively participates to the VHP.

IT involvement in VHP (2015-2017)



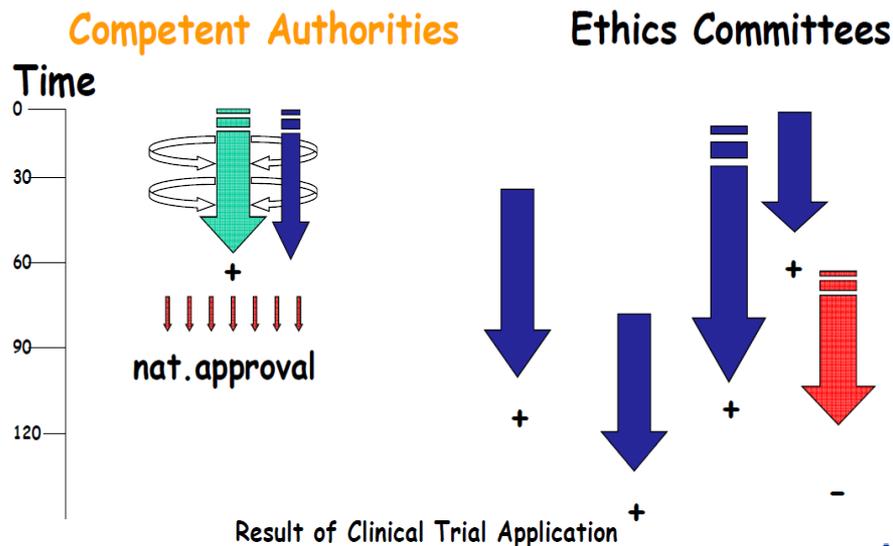
Nr. of VHP as Ref-NCA



Recent Progresses in VHP

Involvement of Ethical committees: VHP Plus

EU Voluntary Harmonisation Procedure (VHP) for multinational Clinical Trials



VHP-plus is a VHP involving **Ethics Committees** in the assessment of benefit/risk, IB and protocol in some Member States

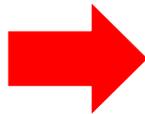
Authorization of CT in Italy

AIFA

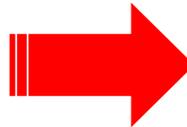


- IMPD
- IB
- Protocol

Coordinator
EC



- IMPD
- IB
- Protocol
- ICF
- Administrative documents



- Different conclusions
- Different timelines
- Delay in the start of the CT

Collaborators
EC



- ICF
- Administrative documents
- "Local feasibility"



Ethics committees in Italy

Currently in Italy there are about 100 different ethics committees distributed in different regions according to the number of inhabitants.



Coordinated assessment AIFA and EC: *The Pilot Project*



The pilot project

Objective:

- To harmonize evaluation, timelines and national authorization of the clinical studies submitted via VHP



Endpoints:

- To grant the national authorization of CT with the EC opinion within the VHP timelines
- To test the “feasibility” of a harmonized procedure in view of the new CTR
- To take essential information for the re-organization of EC in Italy



The pilot project

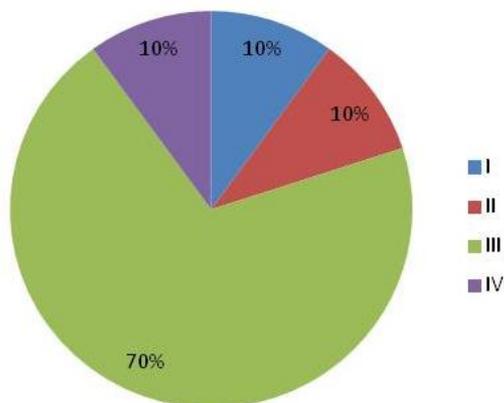
- If a Sponsor wants to adhere to the project, he communicates the CEC to AIFA and agrees to share the VHP documentation with the CEC.
- AIFA communicates the Sponsor request to the CEC and then starts the coordinated assessment with CEC.
- The CEC agrees to be compliant with the VHP timelines. If CEC does not respect the timeline, the coordinated assessment will be closed and a communication will be sent to the sponsor.
- AIFA goes on with the VHP without the CEC, who will provide his evaluation during the national step.



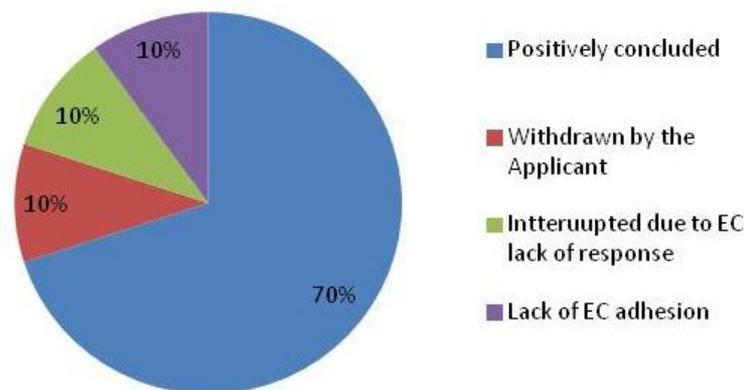
Preliminary results of the pilot project (2016 – 2017)

The project started in May 2016 and 10 procedures have been assessed with EC so far

Distribution of the phases



Outcome of the procedures assessed in the VHP phase



Preliminary results of the pilot project (2016 – 2017)

Outcome of the VHP procedures assessed within the pilot project in the national step

VHP	Nationl Application	AIFA Authorization	EC Authorization
VHP916	30/08/2016	01/09/2016	21/12/2016
VHP965	29/12/2016	05/01/2017	17/01/2017
VHP1014	27/04/2017	09/05/2017	19/05/2017
VHP1038	12/04/2017	09/05/2017	Ongoing

Contribution of the EC to the pilot project

Comments



EC sent Comments
in 4/7 procedures



Number of comments:
EC = 7
AIFA = 37

Aggiornamento su EU Portal & Database

- **EMA** deve **fornire, gestire, ed aggiornare le piattaforme informatiche** in collaborazione con gli Stati membri e la Commissione, così come espresso nel Regolamento
 - EU Portal e database (Art. 80, 81, 82 e 84)
 - Safety Reporting (Art. 40 e 44)
 - EudraCT e fase transitoria (Art. 98)
- Database UE deve essere **accessibile pubblicamente**, nel rispetto del diritto alla protezione dei dati di carattere personale, deve permettere **comunicazioni confidenziali tra SM**, assicurare **supervisione delle sperimentazioni cliniche**



EU Portal & Database

- Il progetto si propone di sviluppare un **portale UE**, che verrà utilizzato quale **singolo punto di accesso** per presentare dati e informazioni inerenti le sperimentazioni cliniche in accordo al Regolamento
- Il progetto svilupperà inoltre un **database** per l'archiviazione dei dati e delle informazioni inserite tramite il portale. I dati del database saranno resi pubblici.
- E' contemplato l'allestimento di una **piattaforma di lavoro** e archivio di documenti per diversi *stakeholders* al fine di permettere la **gestione documentale**, l'interazione/collaborazione nel corso del ciclo di vita della sperimentazione clinica



Stato del Progetto

Requisiti
Legali

Flusso e
Processi

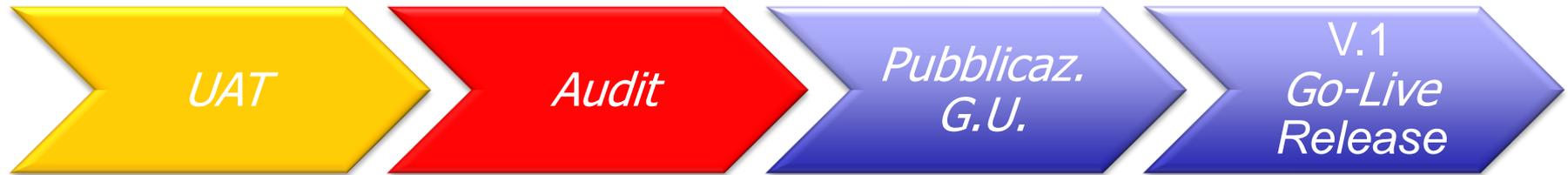
Specifiche
Funzionali

Use
Cases

- Il Regolamento 536/2014 (Art. 82) delinea i **requisiti legali** per il portale e la banca dati UE
- Per sviluppare il sistema, l'EMA in consultazione con gli SM, Stakeholders e Commissione ha sviluppato un **catalogo di requisiti e un flusso di processi**
- Sulla base dei requisiti legali, le **specifiche funzionali** vengono elaborate, delineando le funzionalità del sistema soggette a ispezione
- Il catalogo dei requisiti viene utilizzato come scheletro per la preparazione degli *use cases* che è in corso...



Stato del Progetto



- User Acceptance Tests (UAT)
- Audit indipendente sulle specifiche funzionali
- EMA informerà la Commissione dell'esito dell'Audit, la quale, pubblicherà un avviso in GU dell'UE, a conferma appunto della piena funzionalità del sistema
- Rilascio della Versione 1 *Go-Live* e applicazione del Regolamento



Dettaglio UAT

2015			2016				2017				2018				2019																							
Q4			Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q3			Q4	Q1	Q2	Q3	Q4																							
O	N	D	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
			UAT 1 Feb - Mar '16	UAT 2 May - Jun '16		UAT 3 Aug - Sep '16	UAT 4 Oct - Dec '16	UAT 5 Jan - Mar '17	UAT 6 Apr - May '17	UAT 7 Jul - Aug '17	UAT 8 Oct - Nov '17	UAT 9 Jan - Feb '18	UAT 10 Apr - May '18		UAT continues																							

UAT 6

- ~~29 May to Friday 02 June~~
- On Site Testing at EMA Facilities
- Off Site Testing at AIFA
- Contributo AIFA
- 1 on site tester
- Testers Group



Status Update From Expert Meeting 02-03 October 2017

- **Development** of EUPD **is severely delayed** and **significant quality issues** have been identified
- The new development schedule proposed leads to a **delay in the *Audit from August 2017 to April-May 2018***
- Assuming a MB decision at the late 2017 meeting, the Regulation would become **applicable on *July 2019?***
- The MB will decide on the acceptance of the revised delivery timeframe, once progress with development has been confirmed



Status Update From Expert Meeting 02-03 October 2017: Key Milestones

- Release 0.6 – UAT dates: 6 Nov - 27 Nov 2017
- Release 0.7 – UAT dates: end of Q1 2018 (March 2018)
- Audit of the EU Portal and Database: Q2 2018 (April-May 2018)
- Release 0.8 – UAT dates: beg of Q3 2018
- EMA MB to endorse the results of the audit (October 2018)
- EU Portal and database launch: 2019 (actual date to be six months after the notice referred to in Article 82(3) of the CT Regulation No.536/2014 is published)



Implementation (updated)

Although the Regulation was adopted and entered into force in 2014, the timing of its application depends on **confirmation of full functionality** of the EU portal and database through an independent audit. The Regulation becomes applicable six months after the European Commission publishes notice of this confirmation.

EMA's Management Board endorsed a delivery timeframe in December 2015. However, due to technical difficulties with the development of the IT systems, the portal's go-live date has to be **postponed**.

EMA's Management Board will discuss a **new delivery time frame** in October 2017 once the developer confirms progress.

Due to these delays, the **EU Clinical Trial Regulation** will come into application during 2019 instead of October 2018, as previously scheduled.

For more information on the original delivery timeframe, see:

▶  [Delivery time frame for the EU portal and EU database](#)

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000629.jsp

Tempistiche Portale & Database UE

UAT

Audit

MB EMA &
Commissione

Go-Live &
Release

UAT Febbraio
2016
Iniziata UAT1

-> Continua

AUDIT Aprile 2018
Inizio

Luglio 2018
Fine

EMA & CE Ottobre 2018
Endorsement
EMA

Gennaio 2019
Pubblicazione
GU CE

APPLICAZIONE Luglio 2019
Rilascio
versione
Go-Live

Luglio 2019
Applicazione
Regolamento



Domanda di sperimentazione clinica...



- ✓ Promotore contatta P.I. e sito sperimentale
- ✓ Prepara CTA e documentazione centro-specifica
- ✓ Versamenti tariffe centro-specifici
- ✓ Inserimento database locali
- ✓ Presentazione domanda in OsSC
- ✓ Presentazione documentazione cartacea
- ✓ Aspettare P.U.
- ✓ Aspettare autorizzazione AIFA
- ✓ Aspettare CE satelliti
- ✓ Ricominciare daccapo per divergenze CE/AIFA...



2019: quanto è lontano?

- ✓ 1 contratto già firmato
- ✓ assicurazione già definita
- ✓ 1 consenso informato
- ✓ 1 tariffa
- ✓ 1 domanda
- ✓ 1 tempistica unica
- ✓ 1 autorizzazione inclusiva di tutti i centri



IN CONCLUSIONE...

Sfida e impegno importante che già nell'immediato futuro richiederà:

- Revisione e adeguamento della legislazione nazionale
- Regole per la gestione nazionale della procedura unica di valutazione
- Stabilire modalità di interazione fra AC/CE, in analogia a quanto avviene nelle procedure VHP
- In corso sviluppo Portale EMA e DB e numerosi gruppi di lavoro internazionali (EMA, Commissione EU)
- Tavoli tecnici nazionali multidisciplinari per lo sviluppo della normativa
- Necessario migliorare tutti i nostri sistemi IT (Nuova versione OsSC attualmente in fase di collaudo)





CONTATTI

T: 06 5978 4527

E: d.gramaglia@aifa.gov.it

www.agenziafarmaco.it



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA