

CLINICAL RESEARCH FORUM

L'Osservatorio Nazionale delle Sperimentazioni Cliniche
dei Medicinali (OsSC) e la banca dati EudraCT: verso il
portale unico europeo

Paola Aita
Milano, 15 Marzo 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

* **Paola Aita**, 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 EMA /626261/2014 sulla gestione del conflitto di interessi dei membri dei Comitati Scientifici e degli esperti.

N.B. Il compenso ricevuto per questo intervento è regolato dalla contrattazione collettiva.



Contenuti

- L'entrata in operatività del sistema a ottobre 2014 con le sperimentazioni cliniche sottomesse *ex-novo*
- Il completamento del panorama dei Comitati etici a luglio 2015 (criticità dei Comitati etici extra-territoriali)
- L'inserimento a sistema delle sperimentazioni cliniche esterne in occasione della sottomissione di un emendamento sostanziale a ottobre 2015
- La migrazione dei dati delle sperimentazioni cliniche /emendamenti sostanziali dopo la rimappatura dei centri /Comitati etici



Contenuti

- I dati (anagrafiche e dettaglio di sperimentazioni cliniche/emendamenti sostanziali)
- I bilanci dopo il secondo anno di attività
- Il futuro alla luce del Portale EU (Regolamento 536/2014)



Dopo quasi 2 anni di sospensione dei servizi informativi, ad ottobre 2014 riparte l'attività dell'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali ...

Ripristino dell'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali (OsSC)

Disposizioni in vigore dal **1 ottobre 2014** (comunicato pubblicato sul sito istituzionale il 30.09.14)

http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/ripristino_OsSC_30_sett_2014.pdf

1. Gestione delle sperimentazioni cliniche (Clinical Trial Application - CTA) ed emendamenti sostanziali via OsSC
2. Gestione sperimentazioni ed emendamenti sostanziali al di fuori dell'OsSC (modalità transitoria)



Avvio a doppia modalità in attesa del completamento del processo di ricostituzione dei Comitati etici

Il nuovo sistema OsSC non viene utilizzato per le nuove CTA per le quali non tutti i Comitati Etici coinvolti risultano elencati nel Registro Nazionale dei Comitati Etici; in tal caso la regola viene applicata anche ai successivi eventuali emendamenti sostanziali, indipendentemente dalla sopravvenuta operatività dei Comitati Etici.



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Nel frattempo il processo di ricostituzione dei
Comitati etici si completa, ma rimane la
criticità dei Comitati etici extra-territoriali ...



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Modalità di presentazione delle domande di autorizzazione per le sperimentazioni cliniche

Disposizioni in vigore dal **1 luglio 2015** (comunicato pubblicato sul sito istituzionale il 30.06.15)

http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/comunicazione_AI_FA_autorizz_sperim_cliniche.pdf)

Premessa: attuazione di quanto previsto dalla L 189/2012 di conversione, con modificazioni, del DL 158/2012 il quale dispone che, a decorrere dal 1° luglio 2013, tutta la documentazione riguardante studi clinici sui medicinali disciplinati dal D Lgs 211/2003 debba essere gestita esclusivamente con modalità telematiche, attraverso i modelli standard dell'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dell'AIFA (OsSC).



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Deroga per i Comitati etici extra-territoriali (a rilevanza nazionale)

Dal 1° luglio 2015 sono considerate **valide** solo le **domande di autorizzazione iniziale e dei relativi emendamenti sostanziali** trasmessi all'AIFA esclusivamente **via OsSC**. Eventuali centri sperimentali afferenti a Comitati etici ancora non validati dalla rispettiva Regione di competenza possono essere inclusi nella sperimentazione successivamente, attraverso un emendamento sostanziale.

Fanno eccezione le sperimentazioni per le quali è previsto il parere di uno dei Comitati etici nazionali (Istituto Superiore di Sanità, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Ospedale Militare del Celio).

Anche le sperimentazioni cliniche extra-sistema cominciano ad essere inserite in OsSC in occasione della sottomissione di un emendamento sostanziale ...



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Operatività dell'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali (OsSC)

Disposizioni in vigore dal **6 agosto** 2015 (comunicato pubblicato sul sito istituzionale il 06.08.15)

http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Comunicazione_OsSC_06.08.2015.pdf

1. Gestione via OsSC degli emendamenti sostanziali inerenti sperimentazioni cliniche in corso gestite in accordo alle modalità transitorie

A partire dal **1 ottobre 2015** sono considerate **valide solo le domande di autorizzazione degli emendamenti sostanziali trasmessi all'AIFA esclusivamente via OsSC** (eccezion fatta per gli emendamenti per i quali è previsto il parere di uno dei Comitati etici nazionali).



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

In caso di malfunzionamenti/vincoli del sistema: modalità cartacea per la sottomissione degli emendamenti sostanziali.



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Operatività dell'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali (OsSC)

Disposizioni in vigore dal **1 febbraio 2016** (comunicato pubblicato sul sito istituzionale il 29.01.16)

http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/operatività_OsSC_01.02.16.pdf)

E' accettata in via eccezionale la trasmissione in accordo alla modalità transitoria cartacea (ad eccezione del file xml che non deve essere inviato) degli emendamenti sostanziali la cui implementazione è improcrastinabile, a giudizio del Richiedente, e impedita da malfunzionamenti tecnici del sistema bloccanti e/o vincoli del sistema (sequenzialità di sottomissione degli emendamenti, cambio del Richiedente).



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Sviluppo per consentire il trasferimento telematico dei dati delle sperimentazioni cliniche da un Comitato etico ad un altro a seguito di cambi di competenza e per permettere contestualmente di allineare anche a sistema le situazioni per ora gestite con soluzioni provvisorie (rimappatura dei centri /Comitati etici per ogni Regione/Provincia autonoma dopo l'esperienza pilota della Regione Lombardia).



I dati

- le anagrafiche degli utenti: al 20.02.17
Promotori n=763, CRO n=152 (italiane n=89, estere n=63), Comitati etici n=100+3
- le sperimentazioni cliniche e gli emendamenti sostanziali presentati all'AIFA: al 20.02.17
n=2199 (comprensive di quelle pregresse) e
n=2174, rispettivamente



Sperimentazioni Cliniche via OsSC

Anno	Sottomissioni
2014	60
2015	876
2016	1177
2017	86
TOT	2199

(AI 20.02.17)

Emendamenti Sostanziali via OsSC

Anno	Sottomissioni
2015	465
2016	1508
2017	201
TOT	2174

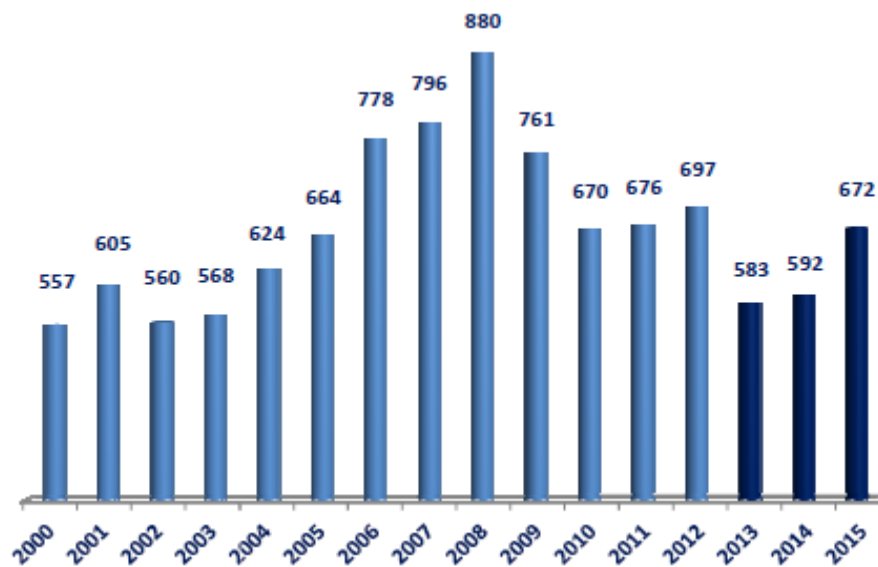
(AI 20.02.17)

15° Rapporto Nazionale SC

Sperimentazioni autorizzate dall'Autorità competente

(parere unico favorevole rilasciato dal Comitato etico del centro coordinatore tra il 1° gennaio 2000 e il 31 dicembre 2012, contenute in OsSC, e autorizzazione rilasciata da AIFA a partire dal 2013)

Anno	SC
2000	557
2001	605
2002	560
2003	568
2004	624
2005	664
2006	778
2007	796
2008	880
2009	761
2010	670
2011	676
2012	697
2013	583
2014	592
2015	672
Totale	10.683



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

15° Rapporto Nazionale SC

Sperimentazioni per anno: confronto Unione Europea – Italia
(quinquennio)

Anno	SC in UE *	SC in Italia **	% Italia / UE
2011	4.127	676	16,4
2012	3.943	697	17,7
2013	3.383	583	17,2
2014	3.249	592	18,2
2015	3.918	672	17,2

Il numero di sperimentazioni cliniche nell'Unione Europea è stato ricavato dalle statistiche pubblicate sul sito EudraCT ("EudraCT supporting documentation" – "EudraCT statistics", <https://eudract.ema.europa.eu/statistics.html>).

Il numero di sperimentazioni cliniche in Italia è tratto dalla Tabella 4.

* numero di studi caricati nel sistema europeo

** numero di studi autorizzati dall'Autorità competente



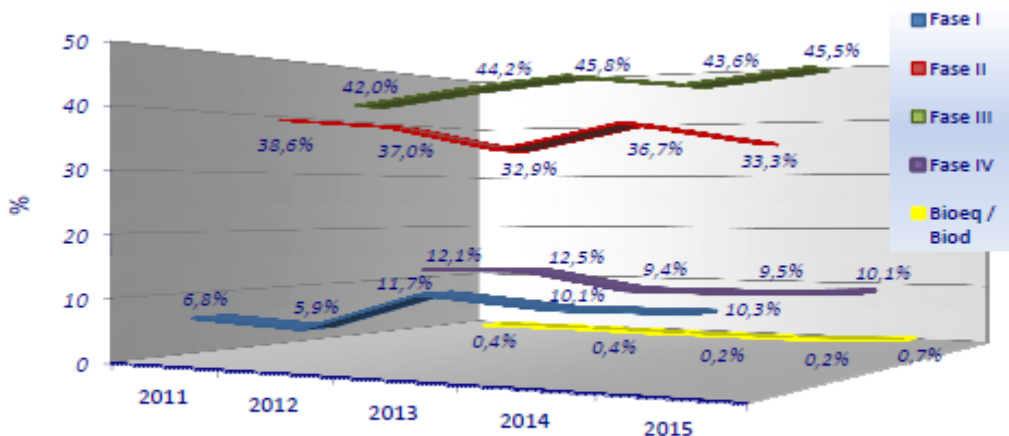
Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

15° Rapporto Nazionale SC

Sperimentazioni per anno e fase
SC autorizzate nel quinquennio: 3.220

Anno	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Bioeq / Biod		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
2011	46	6,8	261	38,6	284	42,0	82	12,1	3	0,4	676	21,0
2012	41	5,9	258	37,0	308	44,2	87	12,5	3	0,4	697	21,6
2013	68	11,7	192	32,9	267	45,8	55	9,4	1	0,2	583	18,1
2014	60	10,1	217	36,7	258	43,6	56	9,5	1	0,2	592	18,4
2015	69	10,3	224	33,3	306	45,5	68	10,1	5	0,7	672	20,9
Totale	284	8,8	1.152	35,8	1.423	44,2	348	10,8	13	0,4	3.220	100,0

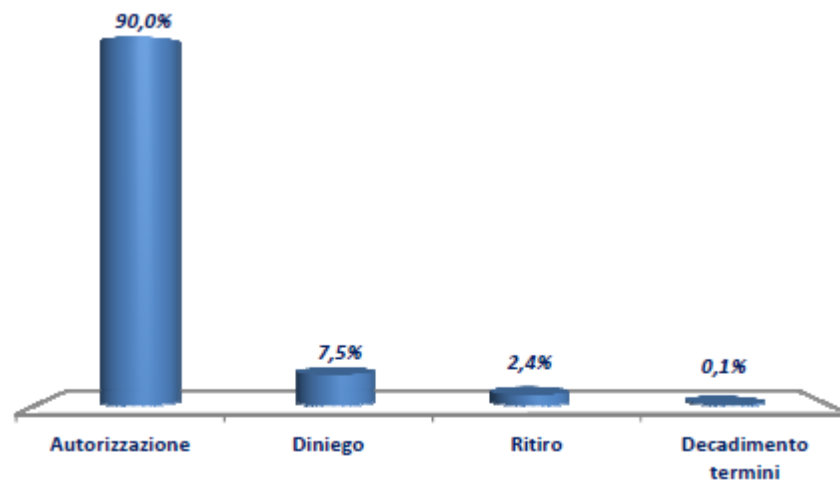


15° Rapporto Nazionale SC

Sperimentazioni con iter autorizzativo concluso nel 2015 per esito e fase

SC valutate: 747

Esito	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Bioeq / Biod		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
Autorizzazione	69	95,8	224	88,5	306	91,1	68	85,0	5	83,3	672	90,0
Diniego	3	4,2	20	27,8	23	6,8	9	11,3	1	16,7	56	7,5
Ritiro	0	0,0	9	12,5	7	2,1	2	2,5	0	0,0	18	2,4
Decadimento termini	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,3	0	0,0	1	0,1
Totale	72	9,6	253	33,9	336	45,0	80	10,7	6	0,8	747	100,0

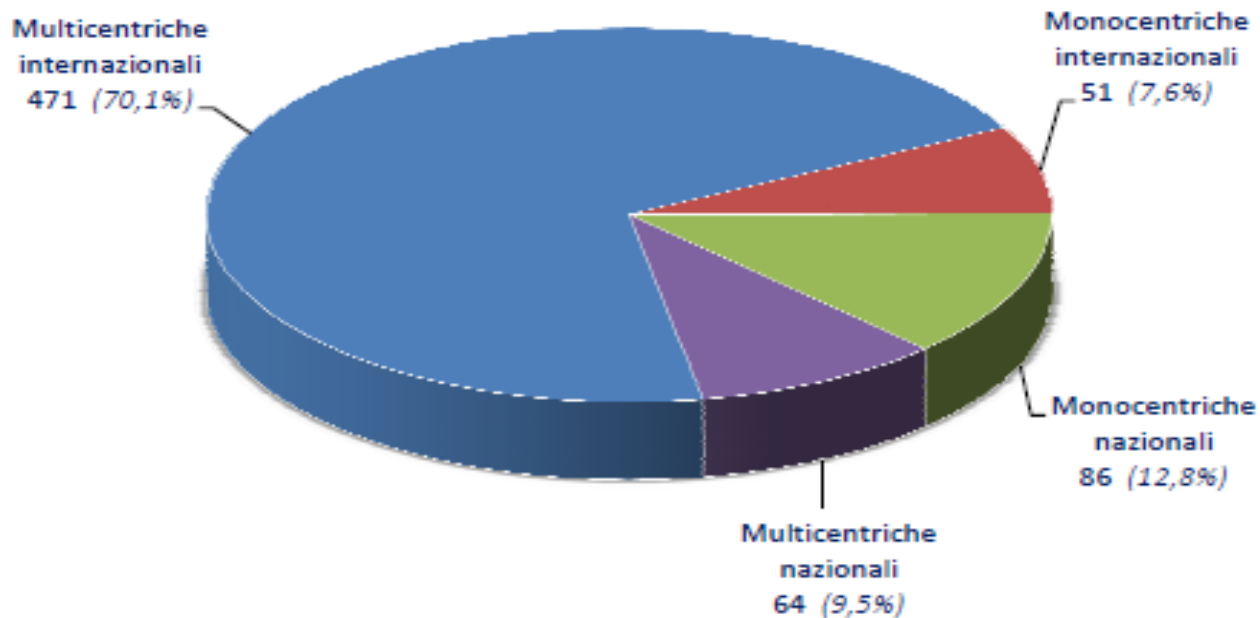


Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

15° Rapporto Nazionale SC

Sperimentazioni monocentriche e multicentriche, nazionali e internazionali
SC autorizzate nel 2015: 672



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

15° Rapporto Nazionale SC

Sperimentazioni per tipologia di medicinale

SC autorizzate nel 2015: 672

Tipologia	2015	
	SC	%
Principio attivo di natura chimica	433	64,4
Principio attivo di natura biologica/biotecnologica	212	31,5
ATIMP	18	2,7
Principio attivo di natura chimica e biologica/biotecnologica	9	1,3
Totale	672	100,0



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

15° Rapporto Nazionale SC

Sperimentazioni per classificazione terapeutica e fase

SC autorizzate nel 2015: 672 di cui 563 (83,8%) con ATC di almeno un farmaco in test specificato

Classificazione terapeutica ATC 1° livello	SC 2015	%	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Bioeq / Biod	
			SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
L Antineoplastici e immunomodulatori	283	47,6	49	17,3	110	38,9	109	38,5	15	5,3	0	0,0
J Antimicrobici generali per uso sistemico	51	8,6	2	3,9	13	25,5	25	49,0	9	17,6	2	3,9
A Apparato gastrointestinale e metabolismo	46	7,7	1	2,2	16	34,8	20	43,5	8	17,4	1	2,2
N Sistema nervoso	36	6,1	2	5,6	10	27,8	20	55,6	4	11,1	0	0,0
B Sangue e organi emopoietici	34	5,7	6	17,6	9	26,5	14	41,2	5	14,7	0	0,0
C Sistema cardiovascolare	27	4,5	1	3,7	9	33,3	16	59,3	1	3,7	0	0,0
M Sistema muscolo-scheletrico	24	4,0	5	20,8	3	12,5	12	50,0	3	12,5	1	4,2
V Vari	24	4,0	0	0,0	8	33,3	11	45,8	5	20,8	0	0,0
H Preparati ormonali sistemici, esclusi ormoni sessuali	20	3,4	3	15,0	8	40,0	6	30,0	3	15,0	0	0,0
R Sistema respiratorio	18	3,0	1	5,6	3	16,7	11	61,1	3	16,7	0	0,0
S Organi di senso	15	2,5	0	0,0	4	26,7	6	40,0	5	33,3	0	0,0
G Sistema genito-urinario e ormoni sessuali	8	1,3	0	0,0	1	12,5	6	75,0	1	12,5	0	0,0
D Dermatologici	7	1,2	2	28,6	0	0,0	5	71,4	0	0,0	0	0,0
P Antiparassitari, insetticidi e repellenti	1	0,2	0	0,0	0	0,0	1	100,0	0	0,0	0	0,0
Totale	594	100,0	72	12,1	194	32,7	262	44,1	62	10,4	4	0,7

La stessa sperimentazione può coinvolgere più farmaci in test e quindi essere conteggiata in diverse classificazioni ATC.



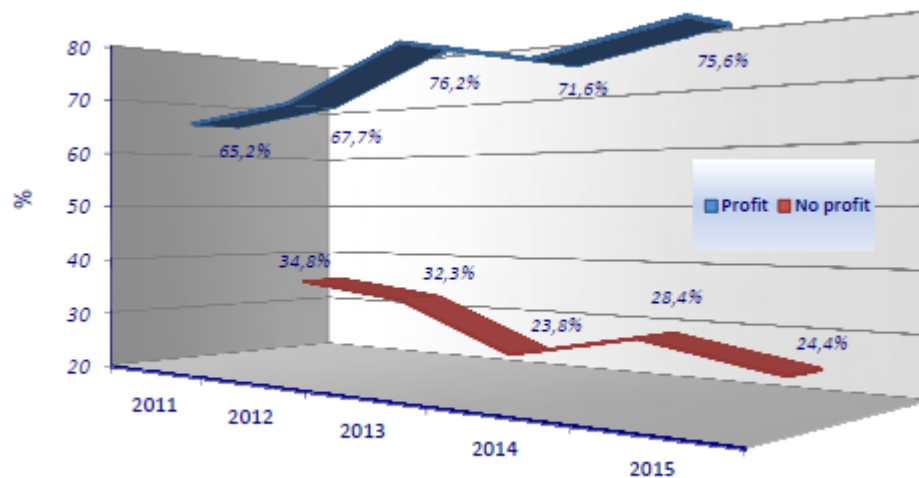
Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

15° Rapporto Nazionale SC

Sperimentazioni per anno e Promotore profit / no profit
SC quinquennio: 3.220

Anno	Profit		No profit		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%
2011	441	65,2	235	34,8	676	100,0
2012	472	67,7	225	32,3	697	100,0
2013	444	76,2	139	23,8	583	100,0
2014	424	71,6	168	28,4	592	100,0
2015	508	75,6	164	24,4	672	100,0
Totale	2.289	71,1	931	28,9	3.220	100,0



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

I bilanci



Criticità

- il mancato accesso delle Regioni/Province autonome in consultazione sui dati di propria competenza (le Regioni ricevono dal Richiedente quanto previsto dal DM 21.12.07, All.1, Parag.5 in accordo alla modalità transitoria http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/letteraoggetto_sc_21_12_2012_0.pdf) (sviluppo in corso)
- l'assenza dello strumento di analisi e reportistica per Regioni/Province autonome e Comitati etici/Richiedenti relativamente ai dati delle sperimentazioni cliniche/emendamenti sostanziali di propria competenza (per le statistiche che ogni utenza potrebbe ottenere dalla propria sezione di OsSC) (sviluppo in corso)

Criticità (continua)

- l'impossibilità di aggiornamento dell'anagrafica utenza (nuovo sviluppo in fase di implementazione)
- la segnalazione di casi di attesa dell'esito di valutazione dell'Autorità competente AIFA prima del rilascio del parere del Comitato etico coordinatore (CEC)
- la funzionalità elettronica di delega Promotore-Richiedente (sviluppo in corso)
- la sequenzialità della sottomissione degli emendamenti sostanziali e la necessità di acquisizione di tutte le valutazioni dei CES a partire dal secondo emendamento sostanziale (sviluppo in corso)



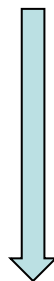
Valori aggiunti

- la gestione telematica di tutti i workflow di processo, compresa la documentazione (e-submission) ... anticipazione del Portale EU
- la rete degli attori coinvolti (Richiedenti, CE, AC) facilitante la collaborazione dei CES con il CEC e nell'ottica dell'armonizzazione della documentazione centrospecifica trasversale

Quale futuro?

Alla luce del cambiamento di scenario normativo

Direttiva 2001/20/CE > Decreto Legislativo 211/2003



Regolamento Sperimentazione Clinica 536/2014

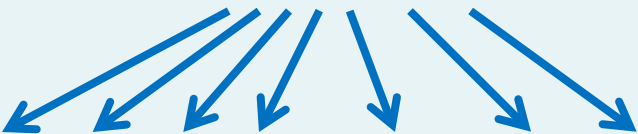
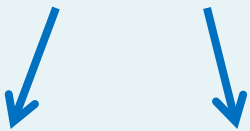


Cosa cambia con il nuovo Regolamento?

Direttiva 2001/20/CE - EudraCT	Regolamento – Portal & database
Domande multiple per una sperimentazione clinica (1 domanda per ogni SM) / no fascicolo armonizzato	Singola domanda in formato elettronico a tutti gli SM / fascicolo armonizzato per sperimentazione clinica
Valutazione individuale da parte di ogni SM senza strumento IT di collaborazione	Valutazione congiunta (tra SM) 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 per 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
Limitata disponibilità di dati in EudraCT per il pubblico	Accesso a tutte le informazioni relative alla sperimentazione clinica
<p>Interazioni</p>  <p>AIFA/ISS/PI/DG/Sponsor/CE/CE...</p>	<p>Interazioni</p>  <p>Sponsor(s) / Stati Membri</p>

Implementazione del Regolamento europeo: il processo valutativo e decisionale

- Conclusione della valutazione dello Stato membro di riferimento (di concerto con gli altri Stati membri partecipanti) sulla Parte I del Rapporto di Valutazione (accettabile, accettabile a condizione, non accettabile)
- Successiva decisione nazionale di ogni Stato membro partecipante (positiva, negativa, con condizione/i) su Parte I + Parte II del Rapporto di Valutazione



Implementazione del Regolamento europeo: in Italia

- Decisione nazionale sulla sperimentazione clinica
- Coordinamento nazionale da parte dell'AIFA per includere il potenziale contributo di un singolo Comitato etico nella valutazione della Parte I del Rapporto di Valutazione (in accordo alle tempistiche del Regolamento) e la valutazione della Parte II del Rapporto di Valutazione a cura del Comitato etico?
- Fattibilità locale a livello di ogni centro sperimentale?

Implementazione del Regolamento europeo: in Europa

- Parte I valutata probabilmente dall'Autorità competente nazionale (NCA) e Parte II sotto la responsabilità del Comitato etico (EC) – approccio comune tra gli Stati membri (MS)
- Potenziale contributo da parte del EC sulla Parte I ancora in corso di definizione nella maggior parte degli MS
- Decisione finale conseguente alla posizione consolidata di NCA e EC, comunicata al **Portale europeo** da NCA



Implementazione del Regolamento europeo: in Europa

- Organismo per la procedura d'appello ancora in fase di definizione
- Sicurezza probabilmente sotto la responsabilità dell'NCA, tenendo in considerazione anche la collaborazione dell'EC nella valutazione
- Rete dei EC basata sulle **piattaforme IT nazionali** al fine di facilitare il workflow fra NCA e EC?



Implementazione del Regolamento europeo: in Europa (continua)

- NCA probabilmente come *contact point* nazionale, responsabile per la Parte I del Rapporto di Valutazione (scadenze e collaborazione con EC il cui input può essere ottenuto attraverso la piattaforma IT nazionale)
- Entrambe le Parti I e II del Rapporto di Valutazione caricate dall'NCA nel **Portale EU**
- L'input su tutte le sezioni del Rapporto di Valutazione devono essere tracciate: ruolo della **piattaforma IT nazionale?**



Implementazione del Regolamento europeo: in Europa (continua)

- ... e i **sistemi IT nazionali**?

Il discorso è prematuro fino a che non sono noti maggiori dettagli sul **Portale EU**.

- Solo Portale EU o modifica/sviluppo dei **sistemi IT nazionali**?

Il **sistema IT nazionale** potrebbe essere ancora necessario per agevolare la gestione dei flussi di lavoro e l'interazione con i EC, nonchè l'elaborazione del Rapporto di Valutazione.



OsSC e potenziali sviluppi

- Quale la situazione in merito ai sistemi IT nazionali? Basarsi esclusivamente sul **Portale EU** o pianificare cambiamenti/sviluppi del **sistema IT nazionale**?
- Gli SM stanno tutti prendendo in considerazione l'opportunità di avere **piattaforme IT nazionali** per supplire alle funzionalità che il **Portale EU** non garantisce
- Resta ancora da definire quali attori avranno accesso, a quali dati e con quali modalità
- Non è possibile al momento dare una risposta esaustiva, fintanto che maggiori dettagli sul **Portale EU** saranno resi disponibili dall' EMA



OsSC e potenziali sviluppi

- In linea di massima il **sistema IT nazionale** dovrebbe essere necessario per assistere nella gestione del flusso di lavoro, redazione della relazione di valutazione e nell'interazione tra Autorità Competente e Comitati Etici
- Fondamentale rispettare i principi di confidenzialità e contestualmente garantire il diritto di accesso ai dati
- Nonostante qualche criticità, l'OsSC ci mette in posizione di vantaggio (esiste e abbiamo circa un anno per consolidarlo e svilupparlo)
- In quest'ottica, AIFA fa parte di un GdL europeo per la definizione dei requisiti dell'interfaccia Portale EU – Sistemi IT nazionali



OsSC e potenziali sviluppi

- Indentificazione singolo Comitato Etico
- Dialogo ed interazione AIFA ↔ Comitato Etico
- Input su relazione di valutazione della parte I
- Produzione e condivisione della relazione di valutazione della parte II
- “Repository” per i documenti necessari ai fini di input su parte I e valutazione parte II da parte del Comitato Etico
- Col/DoI componenti del Comitato Etico
- ???



Conclusioni

- Piattaforma e-submission OsSC operativa dal 01.10.14, nonostante le criticità su cui si sta lavorando
- Anagrafiche utenti OsSC ricostruite
- Dopo oltre 2 anni di operatività, il sistema OsSC è una realtà
- In vista del Portale EU, nuovo ruolo del sistema OsSC



CONTATTI

Paola Aita
Ufficio Ricerca e Sperimentazione Clinica
Agenzia Italiana del Farmaco– AIFA

email: p.aita@aifa.gov.it
www.agenziafarmaco.gov.it



Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA