



Il nuovo Regolamento delle sperimentazioni cliniche

Sandra Petraglia

AIFA

La qualità dei Clinical Trial Sites in Italia

ALTEMS – Laboratorio Sperimentazioni Cliniche

Roma 5 dicembre 2023

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
<i>INTERESSI DIRETTI:</i>				
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
<i>INTERESSI INDIRETTI:</i>				
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

* **Sandra Petraglia**, secondo il Regolamento per la disciplina dei conflitti di interesse all'interno dell'Agenzia Italiana del Farmaco approvato dal CdA AIFA con Delibera n. 37 del 13 ottobre 2020.

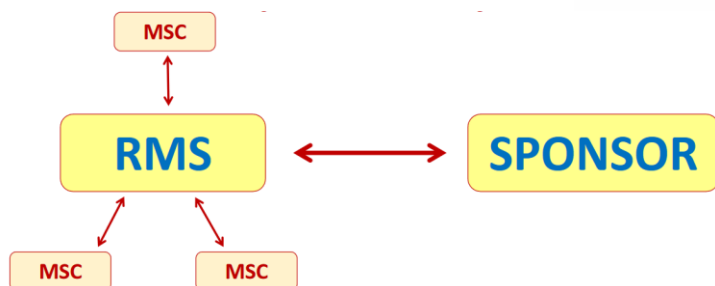
N.B. Per questo intervento non ricevo alcun compenso

31 gennaio 2022
Regulation 536/2014/CE

New Procedures

Parte I: valutazione coordinata
europea

Parte II: valutazione nazionale



❖ Workshare and Resources

❖ Reliance between MS

Key Points

- ✓ Foster clinical research within Europe
- ✓ Harmonisation and Single Dossier
- ✓ Coordinated Assessment for Part I
- ✓ RMS Leadership - Reliance and Efficiency
- ✓ Transparency

More than
14,200
NEW TRIAL
RECORDS

2021
1555 new drugs in development
1770 new drugs discontinued

Trial activity by region

Out of the more than 14,000 new trial records released to AdisInsight in 2021, a significant proportion of these were carried out in North America and Asia-Pacific, with the USA, China and Japan being prime locations, followed by Europe with Italy, Spain, UK, Germany and France, all showing comparable number of trials of around 800 each.

- Cancer
- Neurological disorders
- Infections
- Immunological disorders
- Digestive system disorders
- Inflammation
- Haematological disorders
- Metabolic disorders
- Respiratory tract disorders
- Mental disorders

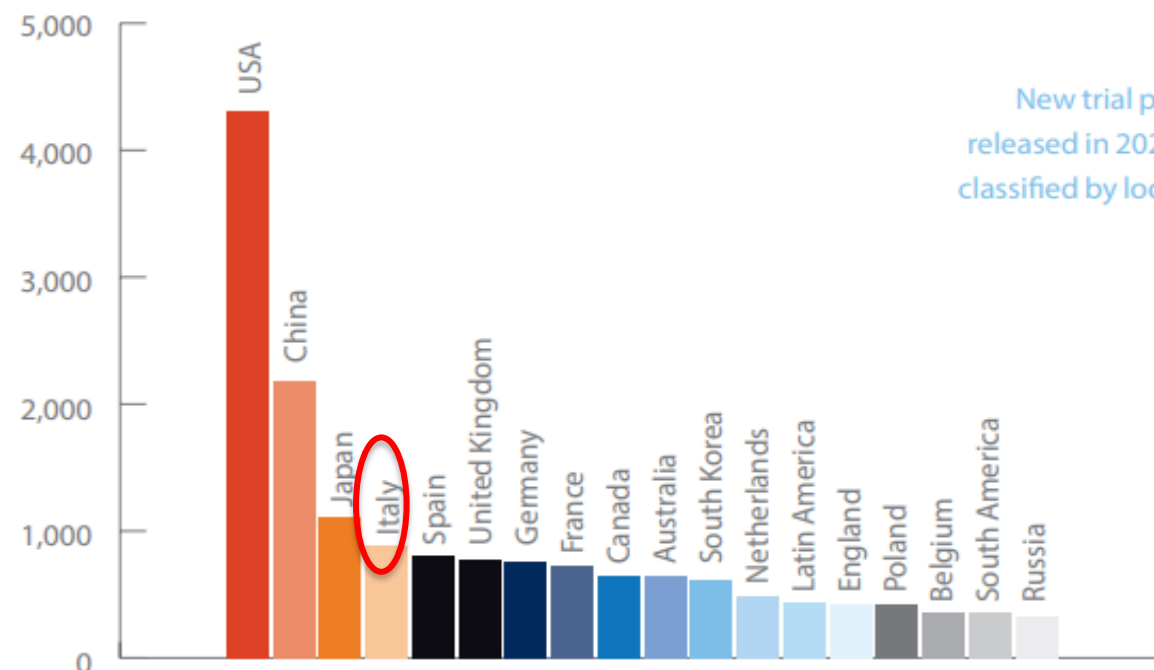
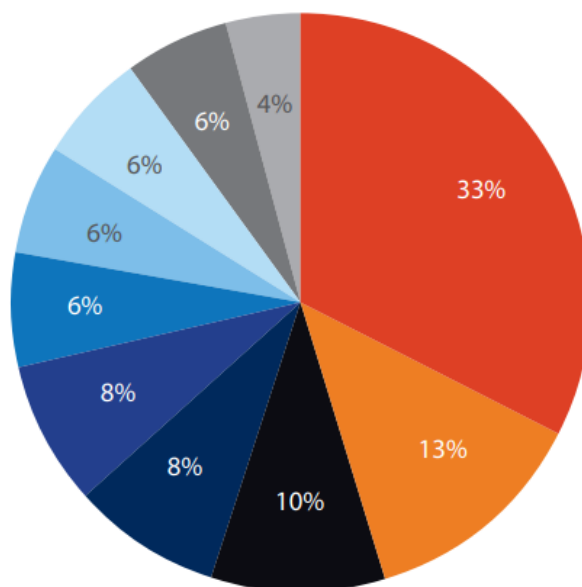
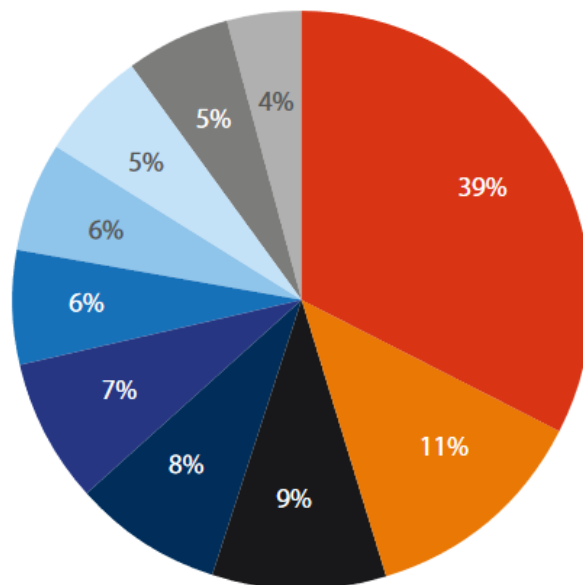
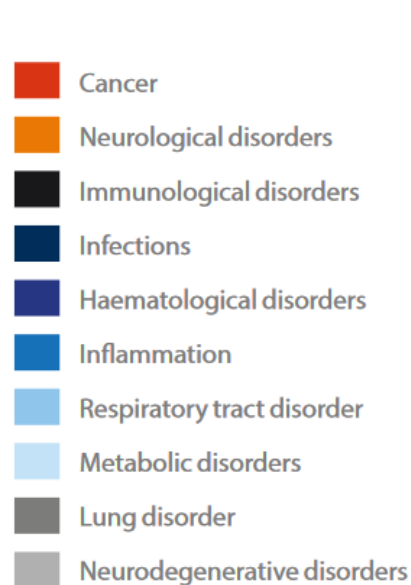


Fig. 3
New trial profiles
released in 2021 and
classified by location.

More than
12,500
NEW TRIAL
RECORDS

2022
1555 new drugs in development
2171 new drugs discontinued

In 2022, 4,256 new drug profiles were added to the AdisInsight database. When reviewing this list by Indication, cancer represented the largest increase in newly developed drugs,



New profiles released in 2022 by Drug Class

Antineoplastics lead this analysis, followed by biological proteins, small molecules and immunotherapies.

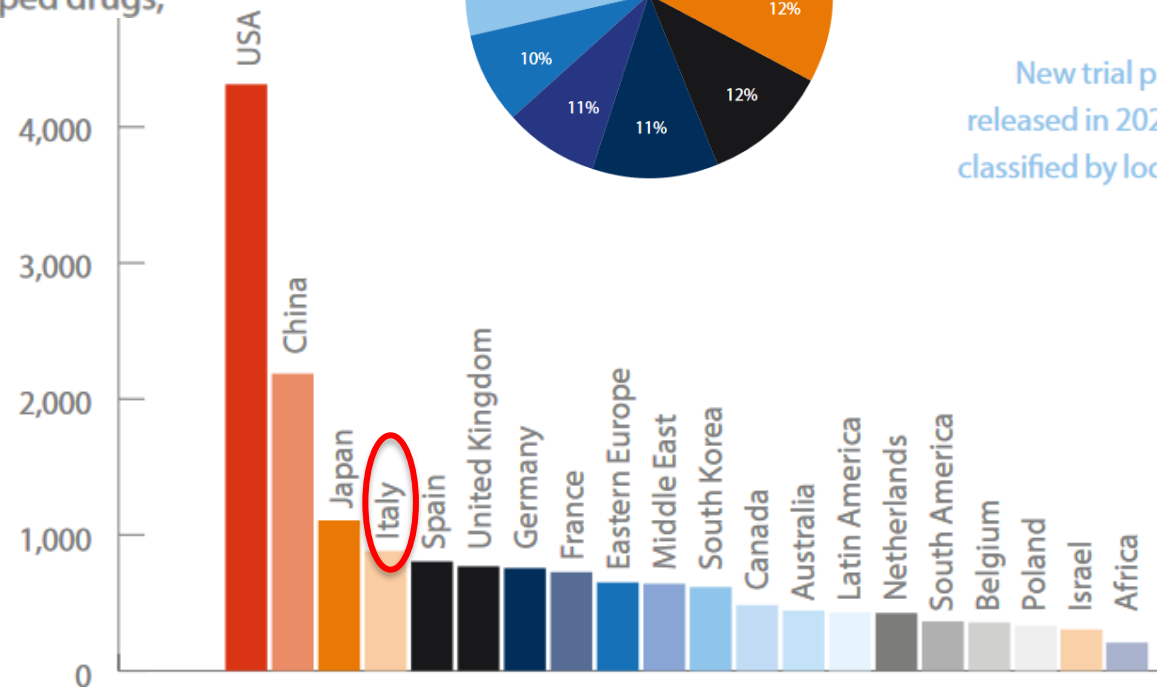
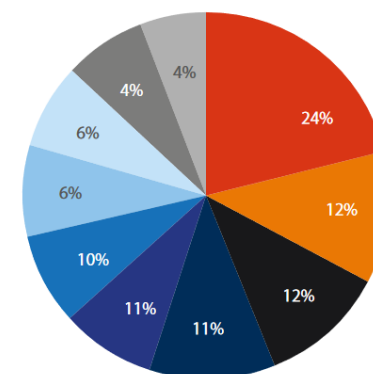
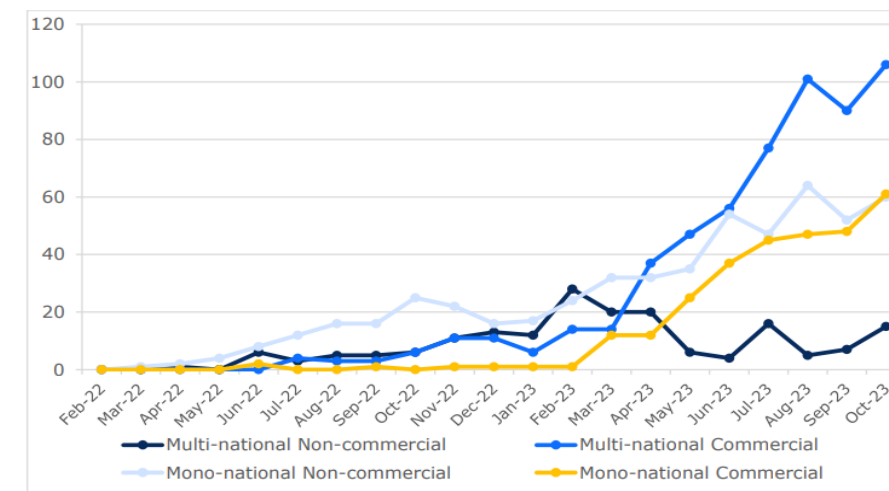
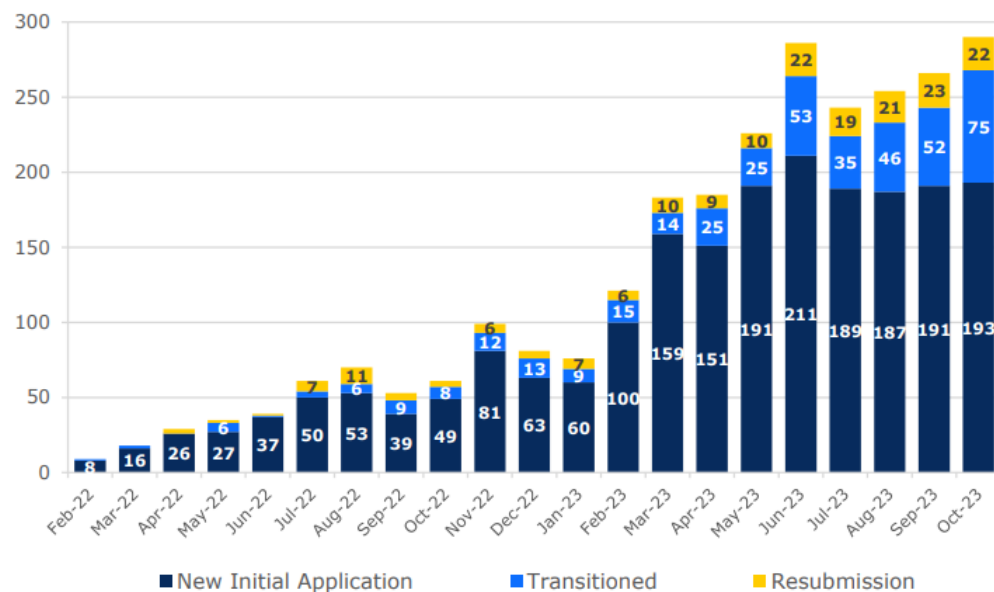
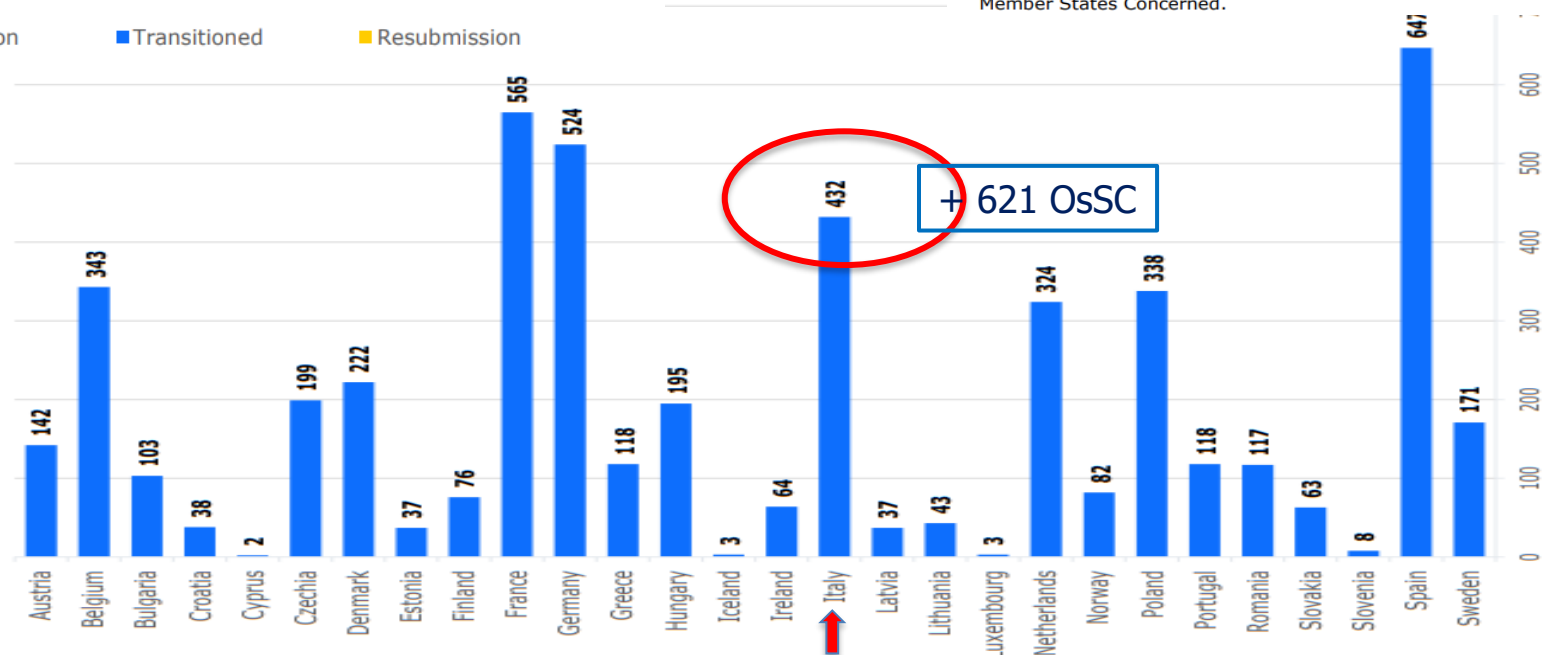


Fig. 3
New trial profiles released in 2022 and classified by location.

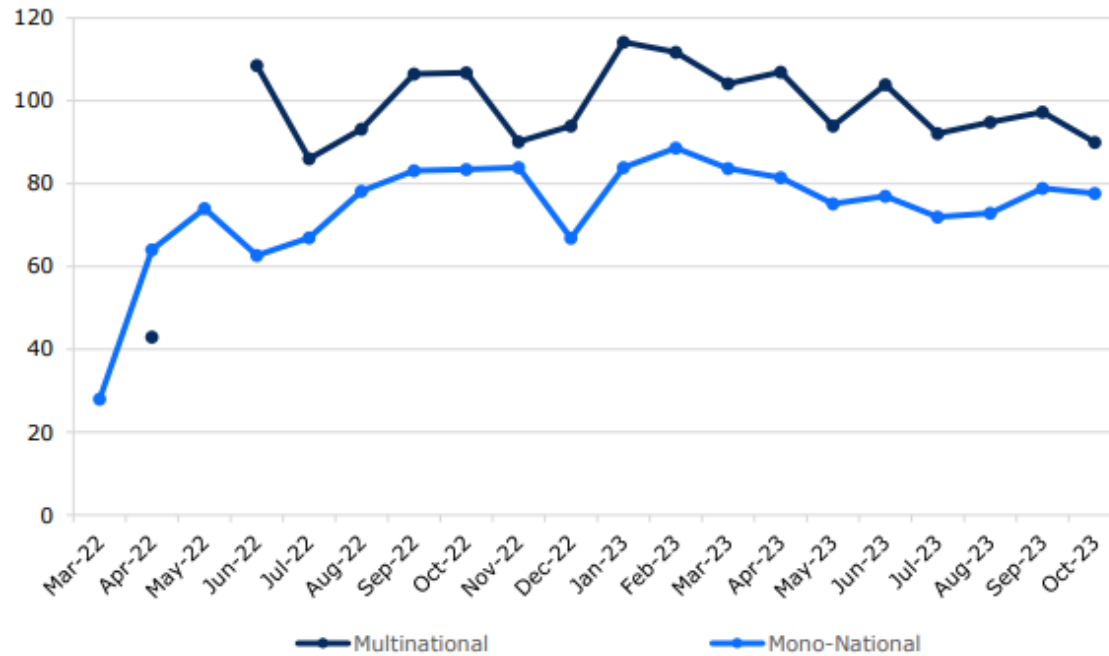


Until October 2023, 775 multinational clinical trials have a decision in CTIS with an average of 6 Member States Concerned.

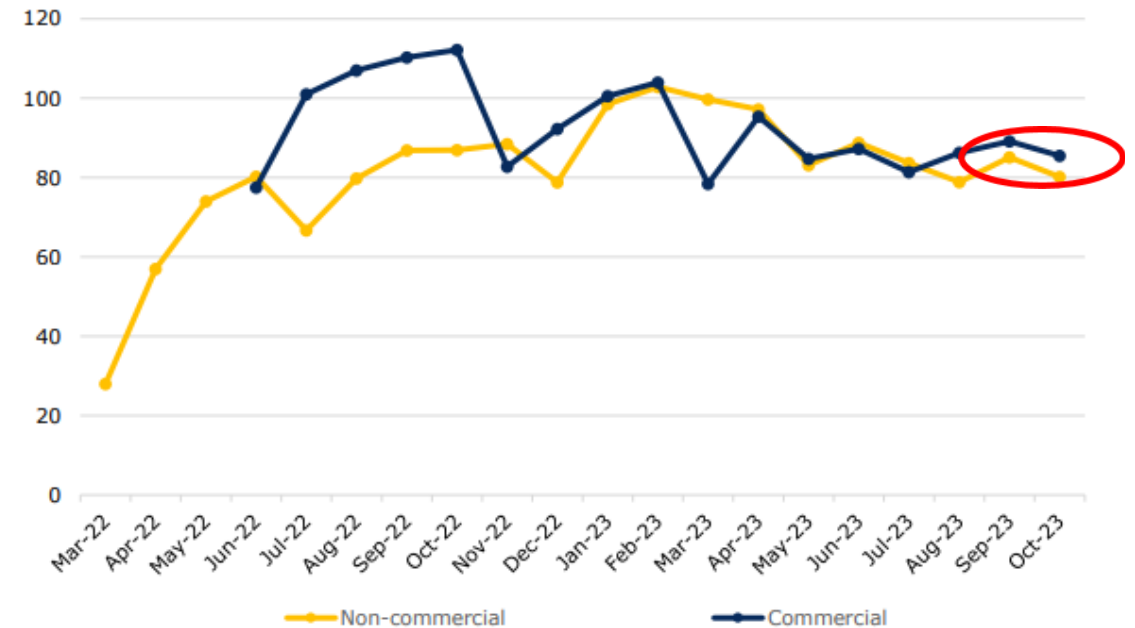


Distribution of **authorised** clinical trials per Member State

Average time per mono- vs multinational clinical trials from submission of initial clinical trial applications to decision



Average time per commercial/ non-commercial sponsors from submission of initial clinical trial applications to decision



La Sperimentazione
Clinica
dei Medicinali
in Italia
20° Rapporto Nazionale
Anno 2023



2020:
815 CTA application
683 autorizzazioni
Circa 3000 emendamenti

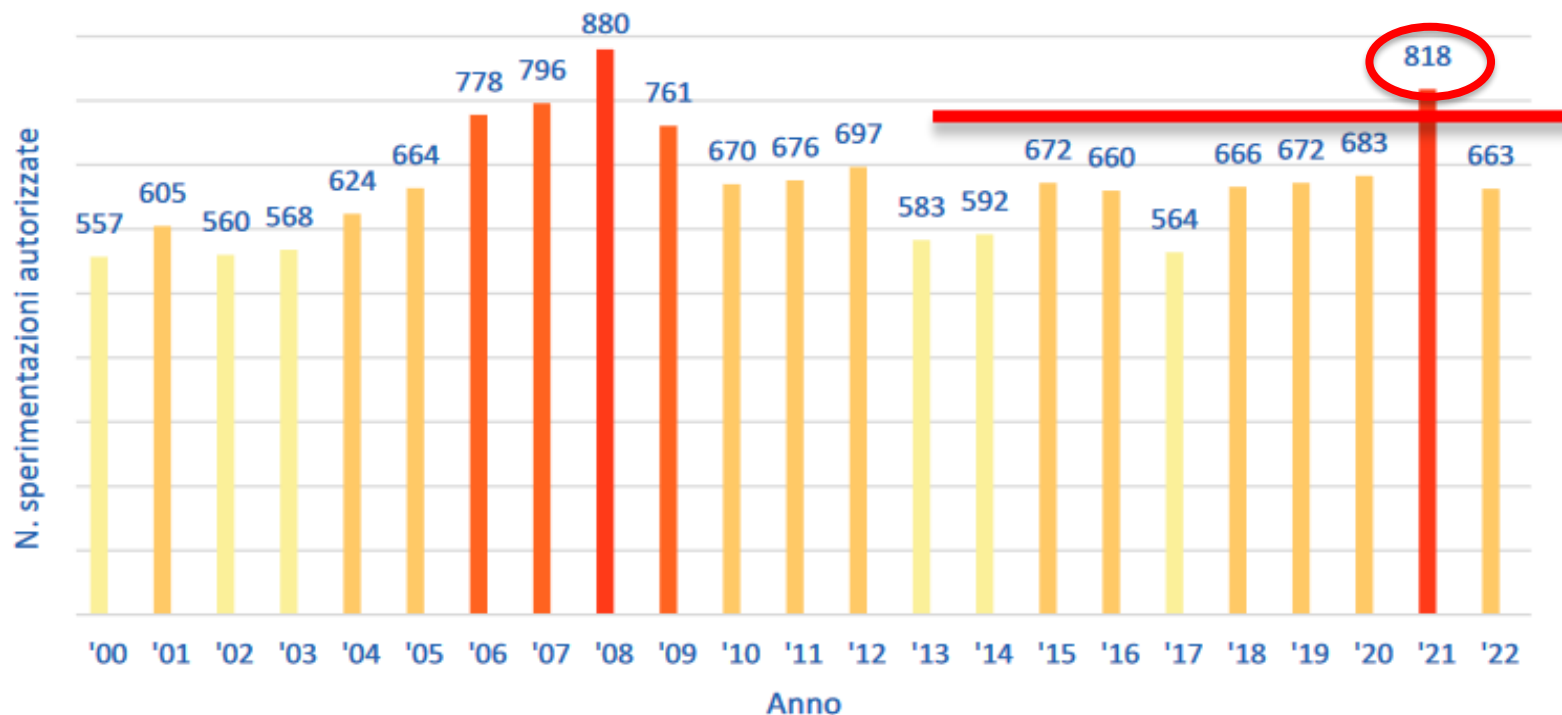
2021:
965 CTA application
818 autorizzazioni
Circa 3000 emendamenti

2022:
790 CTA application
663 autorizzazioni
Circa 3000 emendamenti

Anno	% Italia / UE
2020	18,6
2021	21,9
2022	30,6

2000-2022:
15.409 SC

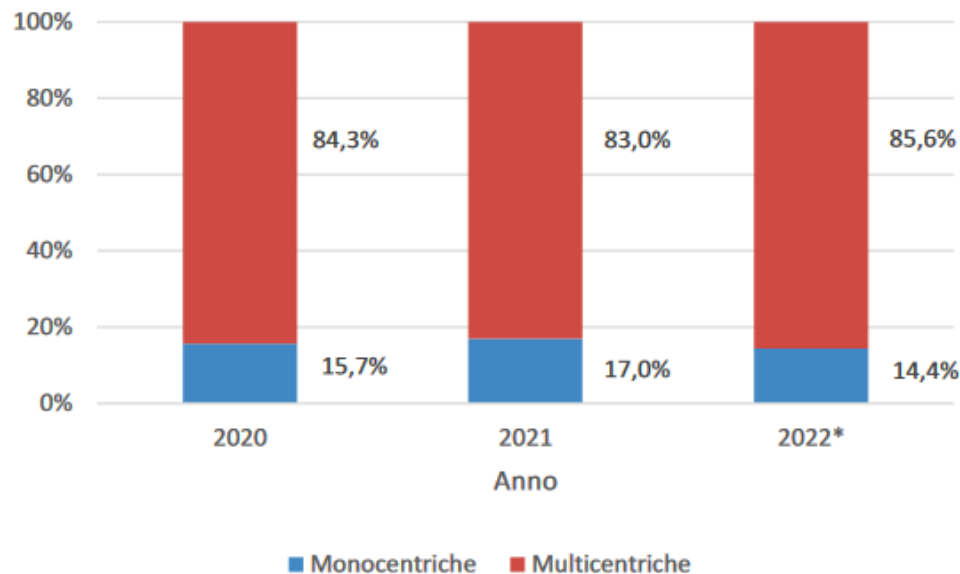
2023:
578 SC



2020-2022:
EU: 9.572
IT:2570

Sperimentazioni per anno e tipologia: monocentrica / multicentrica in Italia

SC autorizzate nel triennio: 2.153

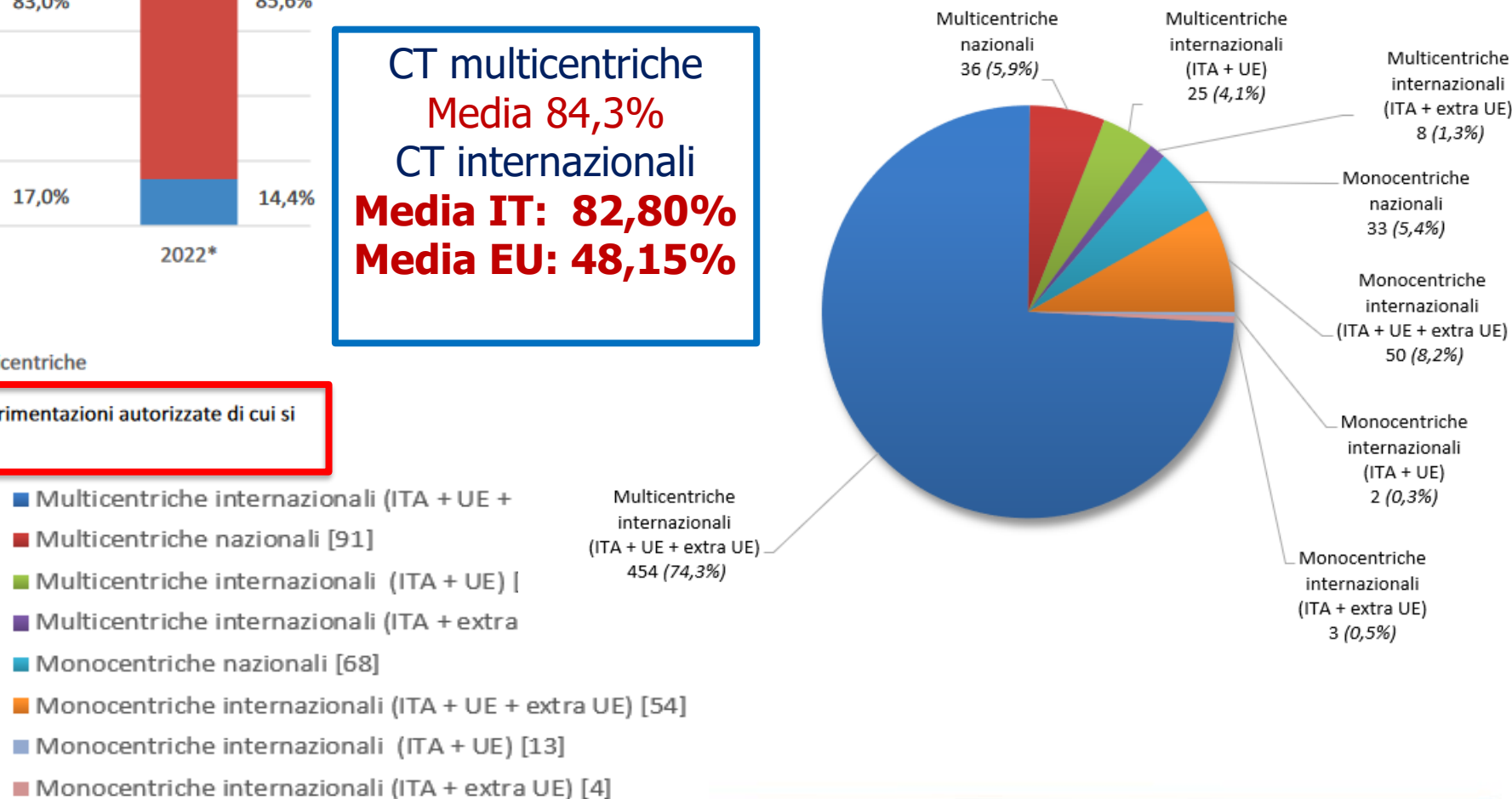


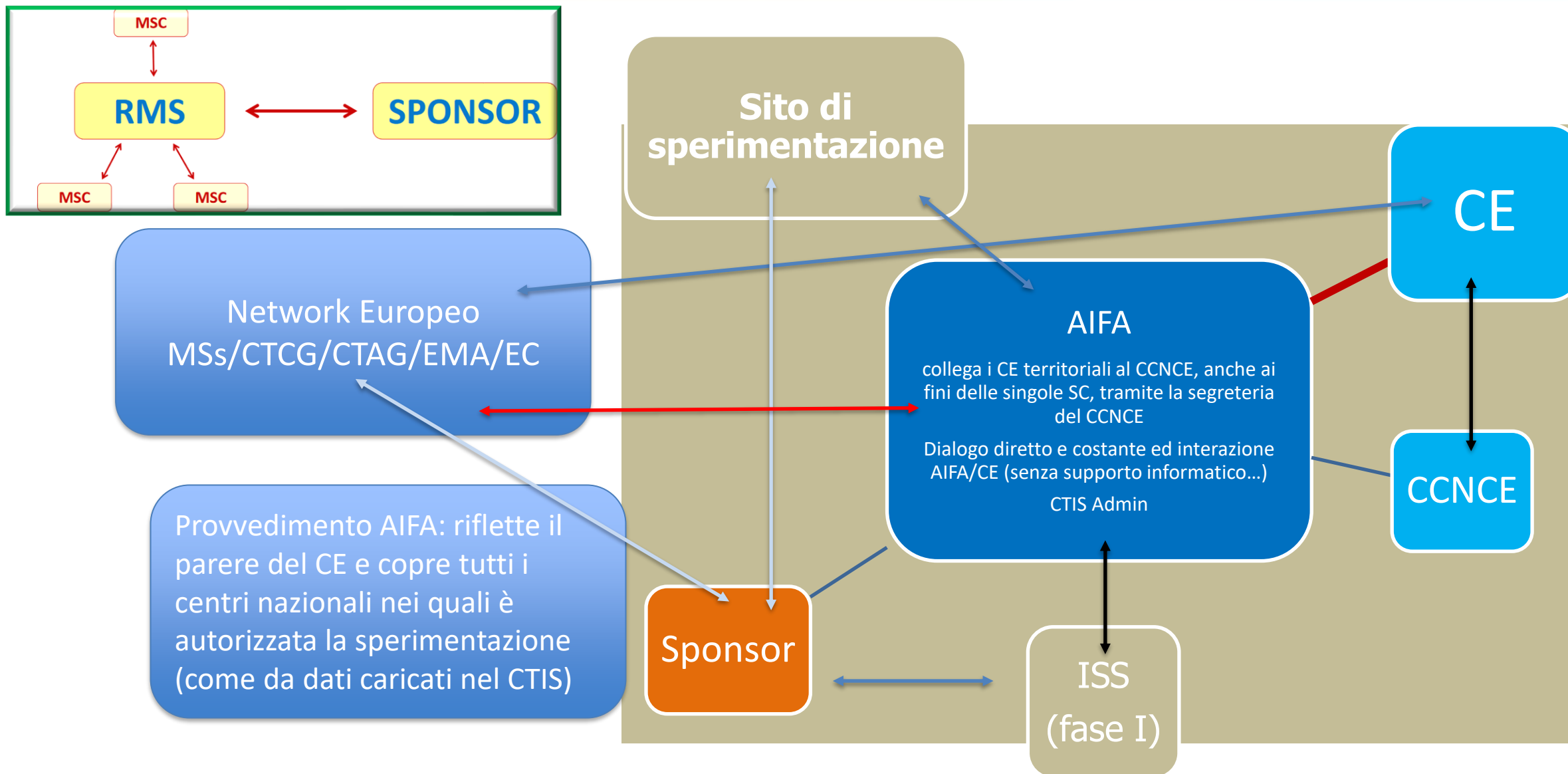
* Le percentuali relative al 2022 sono calcolate sulle sperimentazioni autorizzate di cui si dispone del dato in esame, pari 611.

CT multicentriche
Media 84,3%
CT internazionali
Media IT: 82,80%
Media EU: 48,15%

Sperimentazioni monocentriche e multicentriche, nazionali e internazionali (2022)

SC autorizzate e con indicazione del dato in esame nel 2022: 611 di cui 542 internazionali (88,7%), 69 nazionali (11,3%)





Preparedness for Regulation



European Groups (CTCG-CTEG-CTAG)

VHP (Voluntary Harmonization Procedure)

National Legislation and Procedures

GAZZETTA UFFICIALE

DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA

Roma - Martedì, 7 febbraio 2023

SI PUBBLICA TUTTI I
GIORNI NON FESTIVI

40 Comitati Etici (+ 3
«a valenza nazionale»)



MINISTERO DELLA SALUTE

DECRETO 26 gennaio 2023.

Individuazione di quaranta comitati etici territoriali.

IL MINISTRO DELLA SALUTE

Visto il decreto del Ministro della sanità 18 marzo 1998,
recante «Modalità per l'esenzione dagli accertamenti sui
medicinali utilizzati nella sperimentazione clinica» e

DECRETO 27 gennaio 2023.

Regolamentazione della fase transitoria ai sensi dell'articolo 2, comma 15, della legge 11 gennaio 2018, n. 3, in relazione alle attività di valutazione e alle modalità di interazione tra il Centro di coordinamento, i comitati etici territoriali, i comitati etici a valenza nazionale e l'Agenzia italiana del farmaco.

IL MINISTRO DELLA SALUTE

Visto il decreto del Ministro della sanità 18

DECRETO 30 gennaio 2023.

Determinazione della tariffa unica per le sperimentazioni cliniche, del gettone di presenza e del rimborso spese per la partecipazione alle riunioni del Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici, dei comitati etici territoriali e dei comitati etici a valenza nazionale.

IL MINISTRO DELLA

DI CONCERTO

IL MINISTRO DELL'ECONOMIA E DELLE FINANZE

Visto il decreto del Ministro della sanità 18 marzo 1998, pubblicato nella Gazzetta

DECRETO 30 gennaio 2023.

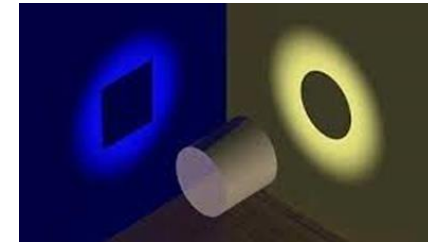
Definizione dei criteri per la composizione e il funzionamento dei comitati etici territoriali.

IL MINISTRO DELLA SALUTE

Visto il decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, recante «Riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell'art. 1 della legge 23 ottobre 1992, n. 421» e in particolare l'art. 12-bis comma 9.

Il ruolo del CE secondo il Regolamento

- Organismo indipendente istituito a norma del diritto di uno SM;
- È incaricato di fornire pareri sulla sperimentazione;
- Tiene conto della prospettiva dei non addetti ai lavori, in particolare i pazienti e le loro organizzazioni.



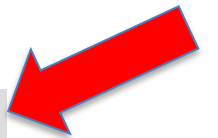
No conflitti d'interesse

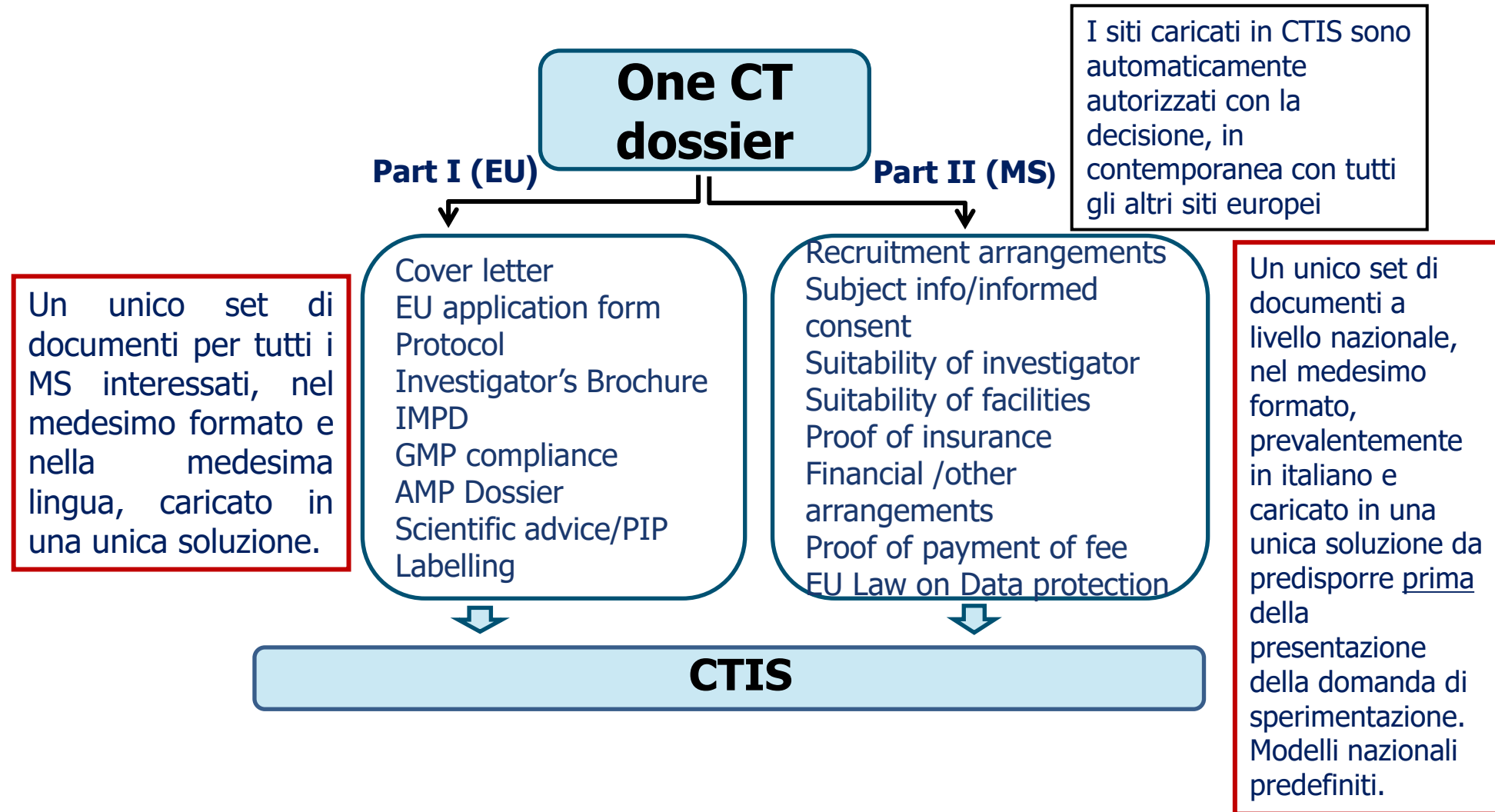
Indipendenza dallo Sponsor

Indipendenza dal centro sperimentale e dagli sperimentatori

Indipendenza da chi finanzia la SC

Nessun altro interesse personale





ALLEGATO I

IDONEITÀ DELLE STRUTTURE (INFORMAZIONI DISTINTE PER STATO MEMBRO INTERESSATO)

FASCICOLO DI DOMANDA INIZIALE

67. Il direttore del centro clinico/istituzione che accoglie il sito di sperimentazione clinica o un altro responsabile, a seconda del sistema proprio dello Stato membro interessato, presenta una dichiarazione scritta debitamente giustificata relativa all'idoneità dei siti di sperimentazione clinica, adattata alla natura e all'uso dei medicinali sperimentali clinica, che comprenda una descrizione dell'idoneità delle strutture, delle attrezzature, delle risorse umane e una descrizione delle competenze.

MINISTERO DELLA SALUTE



DECRETO 31 dicembre 2021

Misure di adeguamento dell'idoneità delle strutture presso cui viene condotta la sperimentazione clinica alle disposizioni del regolamento (UE) n. 536/2014. (22A01957) (GU Serie Generale n.71 del 25-03-2022)

- I rappresentanti legali delle strutture sanitarie pubbliche e private, nelle quali è programmato lo svolgimento di sperimentazioni cliniche dei medicinali, rilasciano la dichiarazione di idoneità delle strutture alla sperimentazione clinica
- La dichiarazione è relativa allo specifico centro sperimentale coinvolto, ai fini della domanda di autorizzazione per ogni singola sperimentazione clinica
- La dichiarazione, firmata, è compilata in conformità al modulo pubblicato sul portale dell'AIFA e deve essere resa disponibile al promotore in tempo utile ai fini della successiva presentazione della domanda di autorizzazione alla sperimentazione.
- Determina AIFA Lista centri autocertificati per le sperimentazioni di fase I:
http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/2019_03_14_Elenco_Strutture_FaseI.pdf

RISARCIMENTO DANNI

Articolo 76

Risarcimento danni

1. Gli Stati membri garantiscono l'esistenza di sistemi di risarcimento dei danni subiti da un soggetto a causa della partecipazione a una sperimentazione clinica condotta nel loro territorio sotto forma di assicurazione, garanzia o di meccanismi analoghi che siano equivalenti, quanto a finalità, e commisurati alla natura e portata del rischio.



2. Il promotore e lo sperimentatore utilizzano i sistemi di cui al paragrafo 1 nella forma adeguata per lo Stato membro interessato in cui è condotta la sperimentazione clinica.

3. Gli Stati membri non richiedono al promotore l'uso supplementare dei sistemi di cui al paragrafo 1 per sperimentazioni cliniche a basso livello di intervento se ogni possibile danno che un soggetto può subire a causa dell'utilizzo del medicinale sperimentale conformemente al protocollo della specifica sperimentazione clinica sul territorio di tale Stato membro è coperto dal sistema di risarcimento applicabile già esistente.

O. CERTIFICAZIONE DELLA COPERTURA ASSICURATIVA O DEL MECCANISMO DI INDENNIZZO (INFORMAZIONI DISTINTE PER STATO MEMBRO INTERESSATO)

68. Ove applicabile, va presentata una certificazione della copertura assicurativa, della garanzia o di un simile meccanismo.

Volume 10 of the publication "The rules governing medicinal products in the European Union" contains guidance documents applying to clinical trials.

- [Quick guide for sponsors - Regulation 536/2014 in practice](#) 
- [Questions and Answers Document - Regulation \(EU\) 536/2014](#)  ;
Annex II of the Q&A provides the language requirements for part I documents. Annex III of the Q&A provides lists of Member States websites specifying national requirements and contact details for Part I and Part II application

9.1 Question: What is meant by ‘compensation for participation’ in a trial involving incapacitated subjects, minors and pregnant and breast feeding women?

417. **Answer:** according to article 31(1)(d), article 32(1)(d) and article 33(d) of the Clinical Trials Regulation no incentives or financial inducements, other than compensation for the participation in the clinical trial, are to be given to incapacitated subjects, legal representatives, minors and pregnant and breast feeding women. This compensation should not cover more than expenses and loss of earning, directly related to the participation in the clinical trials. Examples of expenses directly related to the participation in the clinical trials are travel costs for the participating subject and the legally designated representative (if applicable) or (if applicable) the person accompanying the subject, costs for accommodation, or additional costs due to participation in the clinical trial collected by the subjects’ health insurance (compulsory patient contributions/own risk). The information on compensation shall be submitted in the application dossier (CTR Annex I, P(70)) and as such is subject to assessment by Member States. A small token of appreciation is not considered an incentive, but needs to be explicitly allowed by the ethics committee.

9.2 Question: When can the obligation to ensure the compensation of a damage of article 76 stop?

418. **Answer:** According to article 76 of the Clinical Trials Regulation, a clinical trial may be undertaken only if provision has been made for ensuring that a subject is compensated for any damage suffered which resulted from participation in a clinical trial. The sponsor shall make use of any appropriate arrangements existing in the Member State concerned (be it an insurance or guarantee or a similar arrangement).
419. There are no specific Union provisions on when the obligation of providing compensation for damage suffered in a clinical trial should stop.
420. However, the purpose of article 76 of the Clinical Trials Regulation is to ensure that a clinical trial subject will obtain compensation for damages caused by participating in the clinical trial independently of the financial capacity of the investigator/sponsor. Article 76 stresses also that any damage should be compensated. In view of this purpose of the provision the sponsor should ensure that the arrangements ensuring the compensation of damage are in place for the

Accelerating Clinical Trials in the EU

Home About Priority action areas Newsroom Documents

Better, faster, optimised clinical trials

Improving the clinical trials environment in the European Union through harmonisation, innovation and collaboration with stakeholders.

Priority action areas



Mapping & governance



Implementation of the Clinical Trials Regulation



Multinational clinical trials by non-commercial sponsors



Scientific advice



Clinical trial methodologies



Clinical trials safety



Multi-stakeholder platform



Good clinical practice modernisation



Clinical trials analytics



Clinical trials training curriculum



Clinical trials in public health emergencies

No.	Topic	Select from the following or insert text. (Drop down, Check boxes, Matrix or scale)	In order to verify specific article of the CTR	Member State Feedback
Organisation – Ethics Committee				
1	Indicate the number of ethics committee(s) involved in the review of interventional clinical trials	1, 2-5, 6-10, 11-20, 20+	Article 4 "A clinical trial shall be subject to scientific and ethical review and shall be authorised in accordance with this Regulation."	
1 a	Indicate how it is ensured that there is a harmonised approach in the assessments carried out by the various ethics committees.	Documented procedures, Guidance, Training, Peer Review, Supervisory body, Internal audits, other (specify)		
Ethics Committee Review				
Organisation – Scientific Review				
Independence				
National Aspects				
15	Indicate the specific measures implemented to enable a single payment per clinical trial application.	Legislation updated, Guidance, No specific measures	Article 87 One payment per activity per Member State	
16	Indicate the specific measures implemented to enable a system for damage compensation.	Legislation updated, Guidance procedures, no specific measures	Article 76 Damage compensation	
17	Indicate the specific measures implemented to address transitional trials.	Guidance, Contact with applicants. No specific measures	Article 98 Transitional provisions	
18	Outline the instances where you have modified EU templates (Eudralex volume 10) to address national concerns.	Free Text		
19	Indicate what are the obstacles are encountered by your authority that prevent compliance with the CTR.	Resources, CTIS, Financial, Lack of clarity in Regulation, Other (indicate)		

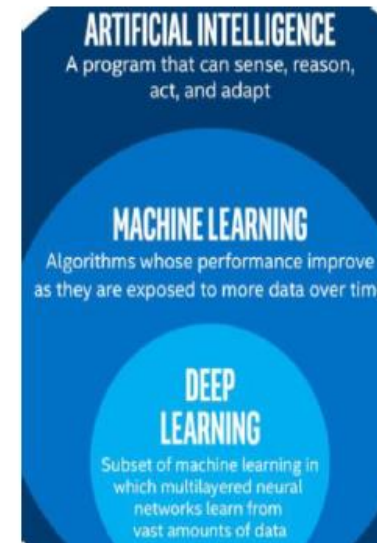


Innovazione regolatoria nella ricerca

- IMI Trials@home
- AI/ML EU-PEARL
- PERMIT
- Etc.



Raccolta, trattamento e storage dei dati:
validazione dei sistemi, privacy, proprietà dei dati



Artificial Intelligence
Macchine con capacità simili a quelle degli umani.

Machine Learning
Strumenti computazionali e statistici, alcuni utilizzati per l'AI.

Deep Learning
Tipologia di Machine Learning che usa grandi quantità di dati per eseguire funzioni di AI.

Trial decentrati: arruolamento online, e-consent, visite del paziente da remoto, monitoraggio del trial da remoto (wearables, app, home nurse), consegna del farmaco a domicilio

Email: s.petraglia@aifa.gov.it



GRAZIE PER L'ATTENZIONE!

www.aifa.gov.it

