



Cessione dei dati da studi no profit realtà o utopia?

**NUOVA NORMATIVA
IN AMBITO DI
SPERIMENTAZIONE CLINICA
ISTRUZIONI OPERATIVE**

Sergio Scaccabarozzi

14
GIUGNO
2022

MILANO

AULA MAGNA - FONDAZIONE IRCCS
ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI

RESPONSABILI SCIENTIFICI:
C. CAGNAZZO, C. PINTO

L'evoluzione della ricerca indipendente / No-profit

SERIE GENERALE

Anno 163° - Numero 42

Spediz. abb. post. - art. 1, comma 1
Legge 27-02-2004, n. 46 - Filiale di Roma

GAZZETTA UFFICIALE
DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA Roma - Sabato, 19 febbraio 2022 SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DELLA GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA, 70 - 00186 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - VIA SALARIA, 691 - 00138 ROMA - CENTRALINO 06-85081 - LIBRERIA DELLO STATO
PIAZZA G. VERDI, 1 - 00186 ROMA

La Gazzetta Ufficiale, Parte Prima, oltre alla Serie Generale, pubblica cinque Serie speciali, ciascuna contraddistinta da autonoma numerazione:
1° Serie speciale: Corte costituzionale (pubblicata il mercoledì)
2° Serie speciale: Unione europea (pubblicata il lunedì e il giovedì)
3° Serie speciale: Regioni (pubblicata il sabato)
4° Serie speciale: Concorsi ed esami (pubblicata il martedì e il venerdì)
5° Serie speciale: Contratti pubblici (pubblicata il lunedì, il mercoledì e il venerdì)

La Gazzetta Ufficiale, Parte Seconda, "Foglio delle inserzioni", è pubblicata il martedì, il giovedì e il sabato

AVVISO ALLE AMMINISTRAZIONI

Al fine di ottimizzare la procedura di pubblicazione degli atti in Gazzetta Ufficiale, le Amministrazioni sono pregate di inviare, contemporaneamente e parallelamente alla trasmissione su carta, come da norma, anche copia telematica dei medesimi (in formato word) al seguente indirizzo di posta elettronica certificata: gazzettaufficiale@giustiziact.it, curando che, nella nota cartacea di trasmissione, siano chiaramente riportati gli estremi dell'invio telematico (mittente, oggetto e data).

Nel caso non si disponga ancora di PEC, è fino all'adozione della stessa, sarà possibile trasmettere gli atti a: gazzettaufficiale@giustiziact.it

SOMMARIO

LEGGI ED ALTRI ATTI NORMATIVI	Ministero della difesa
LEGGE 21 gennaio 2022, n. 12. Ratifica ed esecuzione dell'Accordo sui servizi aerei tra il Governo della Repubblica italiana e il Governo della Repubblica delle Filippine, con Allegati, fatto a Roma il 30 ottobre 2017. (22G00016) Pag. 1	DECRETO 29 dicembre 2021. Individuazione soggetti beneficiari e misure applicative del contributo economico in favore dei familiari del personale appartenente alle Forze armate, impegnato nelle azioni di contenimento, contrasto e di gestione dell'emergenza epidemiologica, deceduto per causa di una patologia diretta o come concausa, del contagio da COVID-19. (22A01154) Pag. 36
DECRETI, DELIBERE E ORDINANZE MINISTERIALI	Ministero della salute
Ministero dell'economia e delle finanze DECRETO 9 febbraio 2022. Fondazioni Bancarie. Misure dell'accantonamento alla riserva obbligatoria e dell'accantonamento patrimoniale facoltativo per l'esercizio 2021. (22A01205) Pag. 35	DECRETO 30 novembre 2021. Misure volte a facilitare e sostenere la realizzazione degli studi clinici di medicinali senza scopo di lucro e degli studi osservazionali e a disciplinare la cessione di dati e risultati di sperimentazioni senza scopo di lucro a fini registrativi, ai sensi dell'art. 1, comma 1, lettera c), del decreto legislativo 14 maggio 2019, n. 52. (22A01189) Pag. 37

Welcome to the Italian Society of Pharmacology

SIF
SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA
ARCHIVIO 2000-2017

38° Congresso Nazionale Farmaci, Salute, Qualità della Vita
Palascongressi di Rimini
25-28 ottobre 2017

HOME CHI SIAMO ORGANI SIF CONTATTI DISCLAIMER NOVITA'-UPGRADES MAPPA DEL SITO AREA SOCI

SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA
POSITION PAPER

Proposta per una nuova normativa sugli studi non commerciali

Premessa

La SIF ha affrontato già da alcuni anni fa il tema della ricerca indipendente e le problematiche riconducibili alla valutazione da parte dei Comitati Etici degli studi non profit così come normati dal DM 17/12/2004 "Prescrizioni e condizioni di carattere generale, relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria" (GU Serie Generale n. 43, 22/2/05, p.26).

I documenti prodotti sono stati presentati in occasione dell'ultimo congresso Nazionale (Rimini, 2009) e pubblicati sul sito della SIF ([http://www.archivosif.org/\[...\]bozza_doc_consenso_studi_nonprofit.pdf](http://www.archivosif.org/[...]bozza_doc_consenso_studi_nonprofit.pdf)).

EDICOLA

Documento FADOI 2016



Raccomandazione 1

Predisporre un nuovo Decreto per la ricerca da Promotori no profit, che superi il DM 17.12.2004 a partire da una revisione dei principi di utilizzo dei risultati della ricerca, ovvero, laddove ciò comportasse tempi lunghi, eliminare dal Decreto 17.12.2004 la disposizione riportata all'Articolo 1, lettera d) ("...che la sperimentazione non sia finalizzata né utilizzata allo sviluppo industriale del farmaco o comunque a fini di lucro"), e i riferimenti di testo correlati.

SERIE GENERALE

Anno 163° - Numero 25

GAZZETTA UFFICIALE
DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA Roma - Mercoledì, 31 gennaio 2019 SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

LEGGE 11 gennaio 2018, n. 3.
Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della salute.

Capo 1, Art. 1, comma n)

"revisione della normativa relativa agli studi clinici senza scopo di lucro ..."

Capo 1, Art. 1, comma o)

"riordino della normativa di cui al DM Salute 17.12.2004 ... In particolare ... nel senso di prevedere la possibilità di cessione dei dati relativi alla sperimentazione all'azienda farmaceutica e la loro utilizzazione a fini di registrazione, per valorizzare l'uso sociale ed etico della ricerca ..."

FADOI
FONDAZIONE
FARMACOSI - RICERCA

Fondazione Roche

Il valore della ricerca clinica indipendente in Italia

Libro Bianco sulla ricerca clinica indipendente:
dalle fonti di finanziamento
al valore etico e sociale

a cura di
Gualberto Gussoni

edra

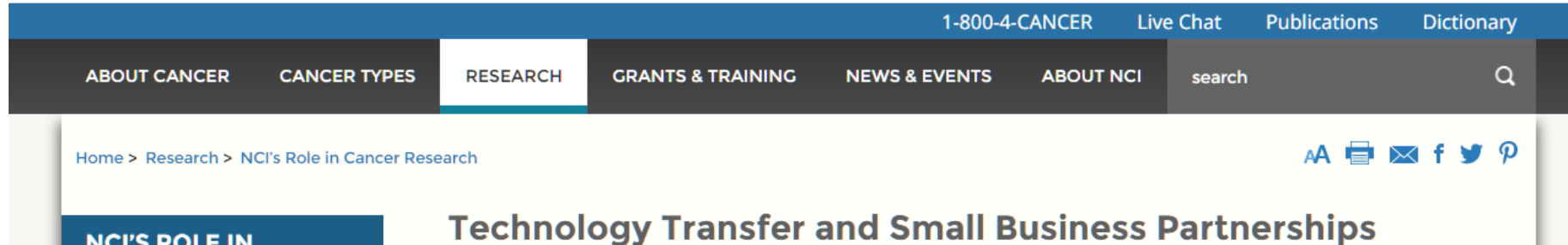
La ricerca biomedica e il rapporto pubblico-privato



<https://www.fondazioneroche.it/libro-bianco-per-la-ricerca-biomedica-e-il-rapporto-pubblico-privato/>

<https://centrostudifadoi.org/librobiancoricerca/>

Cosa succede da altre parti?



Technology Transfer Center

NCI has a long history of partnering with private-sector life sciences companies. Often these collaborations support the development of new, innovative technologies or potential new therapies, including those for rare cancers, for which the private sector traditionally has been reluctant to allocate sufficient resources.

Staff from NCI's [Technology Transfer Center](#) work closely with NIH investigators to negotiate agreements with outside parties, including universities and pharmaceutical and biotechnology companies, to facilitate commercialization efforts to benefit public health.

One of the most enduring and successful mechanisms for promoting collaboration between NCI and the private sector is through [Cooperative Research and Development Agreements \(CRADAs\)](#), a mechanism used throughout the federal government. Under a CRADA, NCI researchers and scientists from the partner organization conduct laboratory and early human studies needed to advance promising new technologies or therapeutics to late-stage studies.

CRADAs between NCI and private-sector companies are increasingly used to develop targeted therapies and immunotherapy treatments for both pediatric and adult cancers. For example, through a CRADA with one small biotechnology company, NCI is leading [the first trial](#) of an immune-based treatment that will include patients with a rare cancer, called chordoma, for which there are few effective treatments.



Moving Ideas from the Lab to Patients

NCI's Technology Transfer Center helps to advance inventions 'across the finish line.'

Partnering with NIH

Transactional Agreements

Co-Development Agreements

Examples of Co-Development Agreements

Co-Development Agreement Process

CRADA Payment Options

License Agreements

SBIR Tech Transfer

Partnering Events

Search NIH portfolio

Co-Development Agreements

The National Cancer Institute's Technology Transfer Center (TTC) recognizes the importance of co-development in order to translate early-stage discoveries to outside entities to benefit public health. In support of this goal, the TTC establishes formal collaborative agreements with industry, academia, and non-profits to facilitate co-development through the exchange and development of research materials, knowledge, and technologies.

The TTC uses three different co-development agreements to help industry and academia interact and partner with National Institutes of Health laboratories and scientists to support technology development activities:

Agreements	Purpose	Essential Elements
Collaboration Agreement (CA)	Permits a two-way exchange of materials and information, and assumes exchange of results and/or conclusions will occur between NIH and companies, universities, state/local governments, Federal labs, and non-profits.	<ul style="list-style-type: none">- Combines terms of a CDA and MTA- Simplified research plan- Exchange of new material created during the collaboration is addressed- No funding from the outside party allowed- No license option- Rights to foreground IP are not addressed- Human and non-human materials covered
Cooperative Research and Development Agreement (CRADA)	Permits co-development of NIH or outside invention involving companies, universities, state/local governments, Federal labs, and non-profits.	<p><u>For NIH:</u></p> <ul style="list-style-type: none">- May receive funds or in-kind contributions for collaborative research project- May provide confidentiality for research results up to five years after development <p><u>For Collaborator:</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Option to exclusively license any inventions that are developed by a Federal laboratory employee(s) as part of the collaborative research- Access to unique reagents and resources- Access to scientific and regulatory expertise- Access to Federal lab
Clinical Trial Agreement (CTA)	Transfers material into NIH for research in Human Subjects from companies, state/local governments, non-profits, universities	<ul style="list-style-type: none">- Covers investigational data, drug, diagnostic, or device- No funding from the outside party required- No option to license foreground IP- Clinical and non-clinical- Addresses regulatory issues and monitoring- Addresses Personally Identifiable Information (PII)

La ricerca collaborativa

Opportunità di chiarezza e omogeneità con il regolamento europeo



Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer

Martine J. Piccart-Gebhart, M.D., Ph.D., Marion Procter, M.Sc., Brian Leyland-Jones, M.D., Ph.D., Aron Goldhirsch, M.D., Michael Untch, M.D., Ian Smith, M.D., Luca Gianni, M.D., Jose Baselga, M.D., Richard Bell, M.D., Christian Jackisch, M.D., David Cameron, M.D., Mitch Dowsett, Ph.D., Carlos H. Barrios, M.D., Günther Steger, M.D., Chiun-Shen Huang, M.D., Ph.D., M.P.H., Michael Andersson, M.D., Dr.Med.Sci., Moshe Inbar, M.D., Mikhail Lichinitser, M.D., István Láng, M.D., Ulrike Nitz, M.D., Hiroji Iwata, M.D., Christoph Thomssen, M.D., Caroline Lohrisch, M.D., Thomas M. Suter, M.D., Josef Rüschoff, M.D., Tamás Sütő, M.D., Ph.D., Victoria Grooten, M.Sc., Carol Ward, M.Sc., Carolyn Straehle, Ph.D., Eleanor McFadden, M.A., M. Stella Dolci, and Richard D. Gelber, Ph.D., for the Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team

ABSTRACT

BACKGROUND

Trastuzumab, a recombinant monoclonal antibody against HER2, has clinical activity in advanced breast cancer that overexpresses HER2. We investigated its efficacy and safety after excision of early-stage breast cancer and completion of chemotherapy.

METHODS

This international, multicenter, randomized trial compared one or two years of trastuzumab given every three weeks with observation in patients with HER2-positive and either node-negative or node-positive breast cancer who had completed locoregional therapy and at least four cycles of neoadjuvant or adjuvant chemotherapy.

RESULTS

Data were available for 1694 women randomly assigned to two years of treatment with trastuzumab, 1694 women assigned to one year of trastuzumab, and 1693 women assigned to observation. We report here the results only of treatment with trastuzumab for one year or observation. At the first planned interim analysis (median follow-up of one year), 347 events (recurrence of breast cancer, contralateral breast cancer, second nonbreast malignant disease, or death) were observed: 127 events in the trastuzumab group and 220 in the observation group. The unadjusted hazard ratio for an event in the trastuzumab group, as compared with the observation group, was 0.54 (95 percent confidence interval, 0.43 to 0.67; $P < 0.0001$ by the log-rank test, crossing the interim analysis boundary), representing an absolute benefit in terms of disease-free survival at two years of 8.4 percentage points. Overall survival in the two groups was not significantly different (29 deaths with trastuzumab vs. 37 with observation). Severe cardiotoxicity developed in 0.5 percent of the women who were treated with trastuzumab.

CONCLUSIONS

One year of treatment with trastuzumab after adjuvant chemotherapy significantly improves disease-free survival among women with HER2-positive breast cancer. (clinicaltrials.gov number, NCT 00045032.)

Address reprint requests to Dr. Piccart-Gebhart at the Medicine Department, Jules Bordet Institute, Blvd. de Waterloo 125, 1000 Brussels, Belgium, or at martine.piccart@bordet.be. The authors' affiliations are listed in the Appendix.

N Engl J Med 2005;353:1659-72.
Copyright © 2005 Massachusetts Medical Society.



Locations

► Show 203 study locations

Sponsors and Collaborators

Hoffmann-La Roche

Breast International Group

European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC

NCIC Clinical Trials Group

International Breast Cancer Study Group

Criteri di applicabilità del decreto 30 novembre 2021

Tipologie di studi

- Ricerca collaborativa/co-sponsorizzata: esula dal decreto - negoziazione tra le parti
- Studio indipendente finanziato dall'istituzione presentato come profit -esula dal decreto-negoziazione tra le parti
- Studio indipendente finanziato dall'istituzione con o senza un contributo da aziende farmaceutiche presentato come no profit
 - Monocentrico
 - Multicentrico di cui l'istituzione è sponsor o satellite
 - Multicentrico multinazionale di cui l'istituzione è sponsor o satellite

Studio indipendente finanziato dall'istituzione presentato come profit

- Esula dal decreto
- Opportunità per le strutture pubbliche che possono vedere valorizzate anche da un punto di vista economico le loro ricerche
- Mancanza di agevolazioni: CE (ma ora tariffa unica), procedure/esami da pratica clinica da coprire, farmaco, assicurazione da fornire

negoziazione tra le parti

- Necessaria attenzione alla qualità della gestione dello studio
- Necessario un cambio culturale nell'istituzione-consapevolezza del valore dello studio e dei dati (che non è solo la pubblicazione, impact factor, H index)
- Necessario un adeguato TTO

Studi indipendenti finanziati dall'istituzione con o senza un contributo da aziende farmaceutiche presentati come no profit

Cessione dei dati a fini registrativi



Rimborso di tutte spese dirette e indirette



Identificazione di un soggetto esperto in consulenza brevettuale iscritto all'albo per stima del valore del bene



Importo oggetto della transazione da ripartire: 50% al promotore, 25% al fondo no profit dell'istituzione, 25% ad AIFA



Nel caso di sperimentazione multicentrica, ripartizione delle quote fra i centri partecipanti in maniera proporzionale al ruolo e impegno, secondo accordo tra le parti



Aspetti di privacy e consenso

Studi no profit - Cessione dei dati a fini registrativi

Come calcolare il valore

Valutare il potenziale di mercato dello studio che porterebbe a registrazione, estensione di indicazioni o modifica del labelling

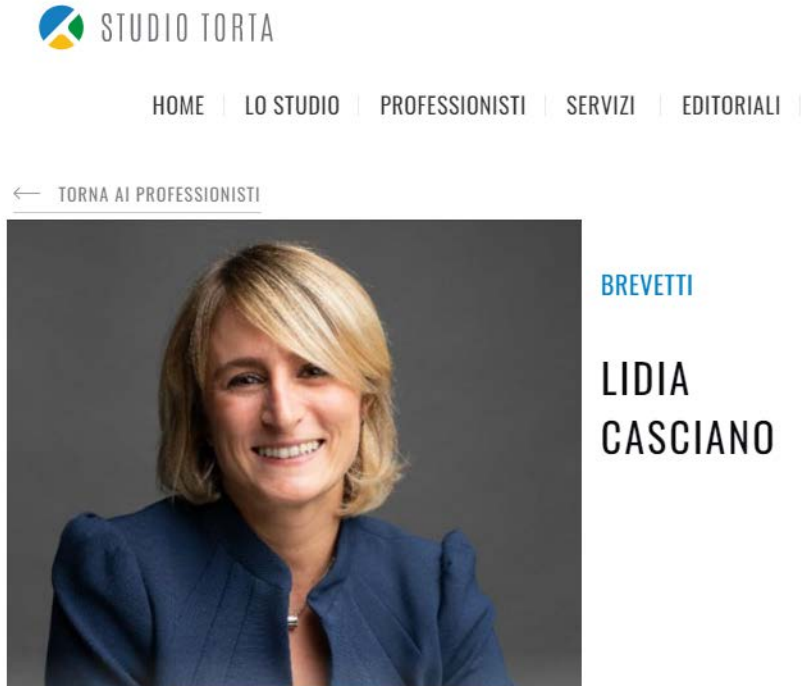
- Qualità dei dati (metodologia, GCP, GRADE)
- Epidemiologia (nazionale/globale, malattie rare)
- Competitors
- Probabilità di approvazione da parte di FDA ed EMA
- Tempistiche
- Per Europa potenziale rimborso nei vari paesi e se sì, il prezzo

È possibile quantificare il valore all'inizio o necessaria/utile una gestione a milestones?

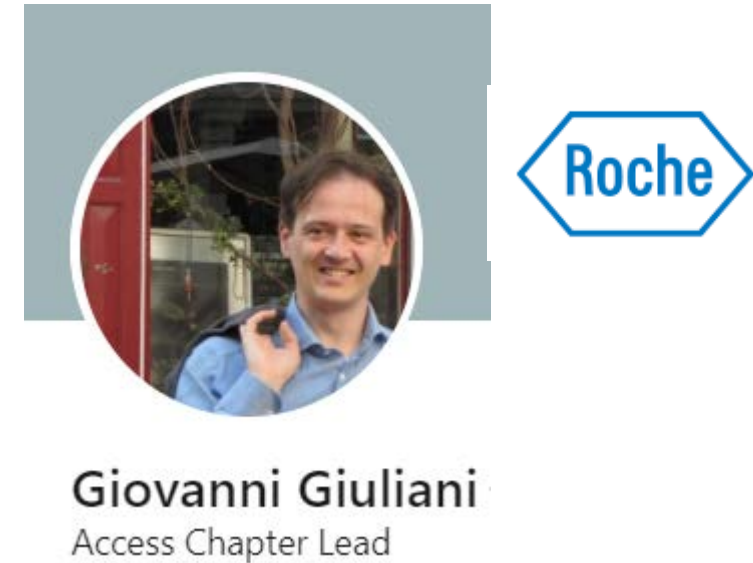
Se non fattibile, considerare una stima «forfettaria»? E' accettabile da un punto di vista legale o c'è rischio di ricorsi, «danno erariale», cessione di bene pubblico, etc.....

Studi no profit - Cessione dei dati a fini registrativi

Come calcolare il valore



- Difficoltà nel fare una valutazione economica
- Necessità di appoggiarsi a competenze economico/regolatorie
- Difficoltà nel comprendere i limiti di responsabilità (rischi di contenzioso)



- Qualità del dato sia da un punto di vista metodologico che GCP, ma anche in termini di GRADE (qualità per le autorità regolatorie)
- Impatto dei dati sulle decisioni di accesso e su altre potenziali indicazioni
- Difficoltà a capire quale è il valore, e la sua evoluzione nel tempo

Studi no profit - Cessione dei dati a fini registrativi

Sperimentazione multicentrica

Sperimentazione multicentrica a promotore accademico italiano

- Si applica solo ai centri Italiani?
- Come gestire i centri stranieri?
- Si considerano i dati di proprietà del promotore Italiano oppure occorre avere l'avvallo e riconoscere economicamente i centri stranieri?
- Necessità di contratti tra tutti i centri coinvolti molto dettagliati e che tengano conto delle leggi dei vari paesi?

Sperimentazione multicentrica a promotore accademico straniero (presentata in Italia come no profit)

- Come si devono comportare i centri italiani nel caso i dati vengano ceduti dal promotore straniero indipendente a fini registrativi?
- È sufficiente fare in modo che vengano rimborsate le agevolazioni applicate in Italia?
- E' necessario che parte del corrispettivo venga riconosciuto dopo essere stato riparametrato al peso del contributo ai centri italiani con una quota ad AIFA?
- In mancanza di un accordo o in caso di incomprensione, devono «essere esclusi i centri e pazienti Italiani (compromissione dell'integrità dello studio)
- Possibile soluzione: presentazione in Italia come profit (con però costi più alti o possibilità che l'Italia sia esclusa dallo studio)

Studi no profit - Cessione dei dati a fini registrativi

Consenso e privacy

Studi in corso

- Occorre un addendum al consenso dei pazienti per la possibile cessione dei dati a fini commerciali? Se il paziente si rifiuta di firmare, lo devo escludere dallo studio con potenziale compromissione dell'integrità metodologica/statistica?
- Basta una comunicazione al paziente come nel caso di passaggio di proprietà per studi profit (cessione del farmaco da una azienda all'altra, acquisizione di un'azienda)?
- Occorre informare il paziente e le entità coinvolte (centri satelliti, CE, etc...) che il cessionario acquisisce il ruolo di titolare autonomo del trattamento, con il rispetto delle disposizioni in tema di privacy?

Studi da attivare

- Specificare nel consenso dall'inizio la possibilità di un eventuale cessione dei dati per un uso registrativo/commerciale ad un'entità commerciale in territorio Italiano, in territorio Europeo o fuori territorio Europeo, con il rispetto delle disposizioni in tema di privacy
- Specificare dall'inizio che il cessionario acquisisce il ruolo di titolare autonomo del trattamento, con il rispetto delle disposizioni in tema di privacy?



Aspetti fiscali e istituzionali degli enti no-profit ed onlus

Un'associazione no-profit può svolgere attività commerciale in via marginale, per completare e integrare l'attività svolta verso i soci. Quindi, l'attività commerciale non figura tra gli scopi dell'associazione e non esaurisce l'attività di questa. In questo caso l'associazione rimane un ente non commerciale. E' però necessario che **i proventi derivanti dall'attività commerciale non siano mai prevalenti** rispetto a quelli derivanti dall'attività istituzionale

Le attività che **le onlus** possono svolgere sono solo quelle previste dalla dlgs. 1997 n.460. Nell'ambito di queste attività possono essere svolte delle attività connesse, cioè integrative delle attività principali svolte dalla onlus, solitamente organizzate per finanziare l'ente. L'esercizio delle attività connesse è consentito a condizione che, **in ciascun esercizio e nell'ambito di ciascuno dei settori elencati, le stesse non siano prevalenti rispetto a quelle istituzionali**, e che i relativi proventi non superino il 66% delle spese complessive dell'organizzazione.

Diversamente, l'ente perde la qualifica di ente no-profit o onlus e i relativi benefici fiscali.

Altro importante motivo di perdita della qualifica fiscale è la corrispondenza di compensi ai soci dell'associazione oltre il limite consentito dalla legge e l'organizzazione di attività in forma imprenditoriale.

Considerazioni conclusive

- Pur nella complessità operativa su alcuni aspetti, il decreto viene a sanare una situazione che si discute da oltre un decennio. Potenzialmente utile per studi in corso o completati che si prestino ad una cessione
- Potrebbe essere una opportunità per il re-purposing di vecchi farmaci
- Studi «accademici» che partono ora, se esiste una possibilità di potenziale valorizzazione commerciale futura, meglio farli partire come «profit» dall'inizio
- Sfruttare le potenzialità della ricerca co-sponsorizzata/collaborativa se esiste un potenziale utilizzo registrativo futuro
- Per gli studi osservazionali con potenziale valore registrativo, magari utile considerare la presentazione come profit dall'inizio (costi relativi al parere CE, il resto è pratica clinica)
- Per quanto riguarda gli studi con contributo da parte di aziende farmaceutiche (economico o farmaco) essere certi che abbiano solo una valenza scientifica, e quindi una finalità di pubblicazione, altrimenti usare la modalità «profit» dall'inizio

**La ricerca clinica deve poter mettere a
disposizione delle valide soluzioni terapeutiche ai
problemi dei pazienti**

*«Profit» o «no
profit», questo
è il problema*



*Ma a me
interesserebbe
solo guarire*