

# Indagine sul processo di valutazione degli studi clinici e relative tempistiche autorizzative in alcuni Paesi europei

---

## Introduzione

La normativa di riferimento per la conduzione delle sperimentazioni cliniche in Italia è ampia e articolata ed è stata oggetto di varie modifiche e integrazioni nel corso degli anni.

Lo *standard* internazionale di etica e qualità scientifica per la progettazione, conduzione e registrazione degli studi clinici che coinvolgono soggetti umani è rappresentato dalla Buona Pratica Clinica (GCP, *Good Clinical Practice*). Le Linee Guida di Buona Pratica Clinica (D.M. 15 luglio 1997) costituiscono le norme tecnico-procedurali di riferimento per l'effettuazione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali in Italia.

Una pietra miliare nella storia della sperimentazione clinica in Italia è rappresentata dal Decreto Legislativo n. 211 del 24 giugno 2003, che recepisce la Direttiva Europea 2001/20/CE del 4 aprile 2001. Questo decreto si applica a tutte le fasi della sperimentazione, inclusi gli studi di biodisponibilità e bioequivalenza, ma esclude gli studi epidemiologici ed osservazionali per i quali si applicano la Circolare del 2 settembre 2002, n.6 e la Determinazione 20 marzo 2008 "Linee Guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci".

La procedura di valutazione che precede l'avvio di una sperimentazione è differente a seconda della tipologia dello studio.

Per gli **studi interventistici**, la Direttiva 2001/20/CE prevede che prima dell'inizio di una sperimentazione clinica:

- sia stato espresso un parere dal Comitato Etico sul protocollo;

- sia stata presentata domanda di autorizzazione all’Autorità Competente.

e il D. Lgs. n. 211 di attuazione di tale Direttiva in Italia definisce l’Autorità Competente come segue:

- l’Istituto Superiore di Sanità per farmaci di nuova istituzione e studi di fase I;
- il Ministero della Salute per medicinali di cui ai commi 5 e 6 dell’art. 9;
- il Direttore Generale o il responsabile legale delle strutture sanitarie pubbliche o ad esse equiparate, ove si svolge la sperimentazione clinica in tutti gli altri casi di studi di fase II, III e IV.

Per gli **studi osservazionali**, la Determinazione 20 marzo 2008 prevede che prima dell’inizio dello studio:

- sul protocollo sia stato espresso un parere dal Comitato Etico (studi di coorte prospettici);
- il protocollo sia stato notificato al Comitato Etico (altri studi osservazionali).

Le sperimentazioni cliniche *no-profit* con Promotore Istituzionale (ISS, *Investigator Sponsored Study*), disciplinate dal Decreto Ministeriale 17 dicembre 2004 (cd “*No-Profit*”), sono soggette alle stesse disposizioni, in funzione della loro classificazione come studio interventistico oppure osservazionale.

Con la Legge 8 novembre 2012, n. 189 (cd “Legge Balduzzi”), l’AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) diviene l’Autorità Competente per tutte le sperimentazioni cliniche dei medicinali.

Per quanto riguarda le tempistiche autorizzative, rimane valido quanto stabilito dal D. Lgs. n. 211, ovvero:

- l’esame, da parte dell’Autorità Competente (AIFA), deve concludersi entro 60 giorni;
- se l’Autorità Competente comunica obiezioni motivate, il Promotore ha una sola volta la possibilità di modificare il contenuto della domanda ed il termine di 60 giorni viene sospeso sino a ricevimento delle modifiche richieste;
- l’autorizzazione scritta è richiesta solo per alcuni tipi di farmaci (sperimentazioni di fase I, medicinali per la terapia genica, cellulare somatica, cellulare xenogenica, medicinali contenenti organismi geneticamente modificati e medicinali con caratteristiche particolari - es. i cui ingredienti attivi siano un prodotto biologico di origine umana o animale);

- negli altri casi, se nei 60 giorni previsti non sono state sollevate obiezioni dall’Autorità Competente e il Comitato Etico ha approvato il protocollo, lo studio può iniziare;
- il Comitato Etico del Centro coordinatore è tenuto ad esprimere il Parere Unico entro 30 giorni dal ricevimento della documentazione;
- il Comitato Etico collaboratore è tenuto ad accettare/rifiutare il Parere Unico e a valutare la fattibilità locale entro 30 giorni dal ricevimento del Parere Unico.

A circa tre anni dall’entrata in vigore della Legge Balduzzi, è opinione diffusa tra gli Sperimentatori e gli addetti ai lavori che il trasferimento ad AIFA della funzione di Autorità Competente abbia avuto un impatto negativo sulle tempistiche autorizzative.

L’allungamento dei tempi di autorizzazione si riscontra sia per gli studi con Promotore Industriale, sia per quelli promossi da Istituzioni *no-profit*, con un impatto ancora maggiore a carico di questi ultimi.

L’indagine condotta da *ViiV Healthcare Italia* si inserisce in questo contesto con l’obiettivo di comparare il processo di valutazione degli studi clinici in alcuni Paesi europei e le relative tempistiche.

---

## Metodo

L’analisi si è focalizzata sugli studi clinici condotti nell’area terapeutica dell’infezione da HIV, siano essi con Promotore Industriale o Istituzionale, e ha coinvolto le Direzioni Mediche di *ViiV Healthcare* dei seguenti Paesi europei:

- Confederazione Svizzera
- Francia
- Germania
- Italia
- Paesi Bassi
- Portogallo
- Regno Unito
- Spagna

A ciascun Paese è stata inviata tramite *e-mail* una tabella da completare con le seguenti informazioni:

- descrizione del processo di valutazione per l’avvio di una sperimentazione clinica;
- tempistiche per l’ottenimento dell’autorizzazione da parte dell’Au-

torità Competente e del Comitato Etico, calcolate a partire dalla data della sottomissione della documentazione all'ottenimento dell'approvazione regolatoria ed etica (Comitato Etico coordinatore).

## Risultati

La *tabella 1* riassume le informazioni raccolte dai Paesi che hanno partecipato all'indagine.

**Tabella 1 - Descrizione della procedura di valutazione e tempistiche autorizzative**

Paese	Procedura di valutazione	Tempistiche autorizzative *
<b>Confederazione Svizzera</b>	Domanda di autorizzazione a Swissmedic (AC) (valutazione entro 30 giorni) <i>In parallelo:</i> il CE Coordinatore raccoglie le opinioni dei CE collaboratori ed emette un parere valido per tutti i CE (entro 45 giorni, limite legale di 60 giorni max in caso di studi multicentrici).	<b>Ipotesi migliore</b> Swissmedic: 37 giorni (compresi 7 giorni per la validazione della documentazione) CE: 52 giorni (compresi 7 giorni per la validazione della documentazione) <b>Tempo medio</b> 60 giorni (limite legale)
<b>Francia</b>	Domanda di autorizzazione ad ANCM (AC) (valutazione entro 60 giorni, vale il silenzio assenso) <i>In parallelo:</i> Parere di un unico CE (CPP) valida per tutti i Centri coinvolti (entro 35 giorni, più altri 25 in caso di obiezioni)	30- 60 giorni, con una media di 45 giorni
<b>Germania</b>	Domanda di autorizzazione a BfArM (CA) (valutazione entro 160 giorni max) <i>In parallelo:</i> Parere Unico del CE Coordinatore (entro 80 giorni) Accettazione/rifiuto del Parere Unico da parte dei CE collaboratori (entro gli 80 giorni previsto per il rilascio del Parere Unico)	<b>Ipotesi migliore</b> 60 giorni <b>Tempo medio</b> 80 giorni

<b>Italia</b>	Domanda di autorizzazione ad AIFA (AC) (valutazione entro 60 giorni, vale il silenzio assenso**) <i>In parallelo:</i> Parere Unico del CE coordinatore (entro 30 giorni) Accettazione/rifiuto del Parere Unico da parte dei CE collaboratori (entro 30 giorni)	<b>Ipotesi migliore</b> 70-75 giorni (considerando un tempo medio di 10 giorni per validare la documentazione e nessuna obiezione) <b>Tempo medio</b> Circa 90-100 giorni (specialmente nel caso di ISS). Fino a 120 giorni in caso di obiezioni.
<b>Paesi Bassi</b>	Domanda di autorizzazione a CCMO (AC) (valutazione entro 60 giorni) <i>In parallelo:</i> Parere del CE Centrale (entro 60 giorni)	70-80 giorni
<b>Portogallo</b>	Domanda di autorizzazione a INFARMED (AC) (valutazione entro 30 giorni) Parere del CE Centrale (CEIC) (entro 30 giorni)	<b>Ipotesi migliore</b> 40 giorni <b>Tempo medio</b> 80 giorni
<b>Regno Unito</b>	Domanda di autorizzazione a MHRA (AC) (valutazione entro 30 giorni) <i>In parallelo:</i> Parere del CE Centrale (MREC) e dei CE locali (LREC) (entro 60 giorni)	Circa 60 giorni
<b>Spagna</b>	Domanda di autorizzazione ad AEMPS (AC) (valutazione entro 60 giorni) <i>In parallelo:</i> Parere Unico del CE di Riferimento (entro 60 giorni)	<b>Tempistiche prestabilite</b> 75 giorni (considerando un tempo medio di 10 giorni per validare la documentazione e nessuna obiezione) <b>Tempo medio</b> 70 giorni

AC= Autorità Competente

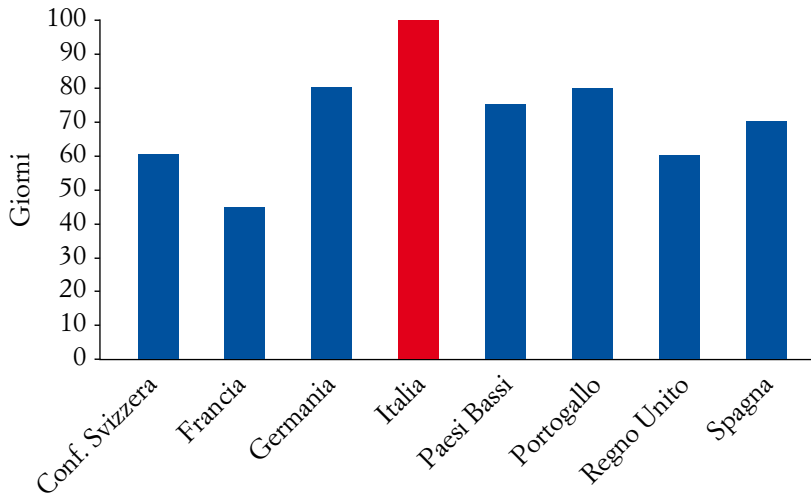
CE= Comitato Etico

\*dalla sottomissione della documentazione all'ottenimento dell'approvazione regolatoria ed etica

\*\* ad eccezione di: sperimentazioni di fase I, medicinali per la terapia genica, cellulare somatica, cellulare xenogenica, medicinali contenenti organismi geneticamente modificati e medicinali con caratteristiche particolari - es. i cui ingredienti attivi siano un prodotto biologico di origine umana o animale

La *figura 1* rappresenta le tempistiche autorizzative medie nei diversi Paesi coinvolti nell'indagine.

**Figura 1 - Tempistiche autorizzative medie**



---

## Discussione

In linea con quanto previsto dalla Direttiva 2001/20/CE, dai dati emerge che in tutti i Paesi esaminati la procedura di valutazione prevede che, prima dell'inizio di uno studio clinico, venga richiesta ed ottenuta l'autorizzazione dell'Autorità Competente e del Comitato Etico. Anche se, nelle grandi linee, la procedura è sostanzialmente identica nei diversi Paesi, si possono rilevare delle differenze relativamente all'autorizzazione etica. Infatti, mentre nella maggior parte dei Paesi, in caso di studio multicentrico è sufficiente ottenere il parere di un Comitato Etico Centrale o Coordinatore, in alcuni Paesi (Regno Unito, Italia e Germania) è necessario ottenere il parere favorevole del Comitato Etico di ciascuno dei centri coinvolti.

Nonostante la procedura sia identica in tutti i Paesi, si rilevano differenze, anche notevoli, nelle tempistiche medie per l'ottenimento delle autorizzazioni regolatoria ed etica. L'intervallo è molto ampio e passa dai 45 giorni, mediamente necessari in Francia, ai 100 giorni necessari in Italia che possono arrivare

fino a 120 nell'eventualità di obiezioni sollevate dall'Autorità Competente.

In Italia, nel caso di studi nei quali la validazione della documentazione si completa in 10 giorni e non vengono sollevate obiezioni, l'*iter* autorizzativo normalmente termina nell'arco di circa 75 giorni (compreso l'ottenimento del Parere Unico da parte del CE coordinatore, che valuta in parallelo).

Tuttavia, non è infrequente che si verifichino le seguenti situazioni:

- completamento del processo di validazione della documentazione in un periodo di tempo di diverse settimane, specialmente nel caso di studi promossi da istituzioni *no-profit*;
- comunicazioni da parte di AIFA di obiezioni e conseguenti interruzioni dell'*iter* di valutazione in prossimità dello scadere del termine ultimo, talvolta il 60° giorno stesso.

In queste circostanze, le ripercussioni maggiori sono a carico degli studi promossi da istituzioni *no-profit*, che spesso non hanno una organizzazione strutturata e personale dedicato, con conseguente allungamento delle tempistiche.

Al contrario, negli altri Paesi che hanno partecipato all'indagine, solitamente si osserva una eventuale differenza nelle tempistiche di autorizzazione a favore degli studi *no-profit*.

---

## Conclusioni

Dal confronto con i dati relativi agli altri Paesi europei emerge come la realtà italiana sia penalizzante, particolarmente nel caso degli studi promossi da istituzioni *no-profit*.

Le tempistiche autorizzative significativamente più lunghe pongono l'Italia in una situazione di svantaggio nella competizione con gli altri Paesi che, nel processo di allocazione degli studi sponsorizzati, vengono spesso preferiti perché in grado di garantire l'ottenimento dell'autorizzazione regolatoria ed etica in tempi brevi, con conseguente rapido arruolamento della casistica prevista.

Il nuovo Regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio<sup>(1)</sup>, che entrerà in vigore non prima del 28 maggio 2016, prevede delle tempistiche ancora più brevi per completare il processo di revisione e valutazione (45 giorni vs i 60 attualmente previsti), che si applicano a tutti gli Stati membri e dovrebbero quindi uniformare la durata dell'*iter* di valutazione. Tuttavia, diversamente dalla direttiva 2001/20/CE che contiene

specifiche indicazioni sulle competenze dei Comitati Etici, cui riconosce espressamente il potere di vagliare le richieste di sperimentazione clinica, il nuovo Regolamento europeo demanda agli Stati membri il compito di disciplinare al proprio interno questo aspetto. Per garantire il rispetto assoluto dei tempi del Regolamento diventeranno quindi cruciali l'identificazione del Comitato Etico e della *lay person* da coinvolgere nella valutazione e, soprattutto, la definizione di una modalità di interazione con AIFA ed integrazione della valutazione del Comitato Etico nel processo.

La già scarsa attrattività esercitata dall'Italia nell'ambito della sperimentazione clinica con Promotore Industriale diminuisce ulteriormente nel caso degli studi con Promotori *no-profit*, come evidenziato dai dati pubblicati nell'ultimo rapporto AIFA<sup>(2)</sup> che segnala, per il 2013, una riduzione del 38% del numero di sperimentazioni *no-profit* rispetto al 2012. Non bisogna sottovalutare che una componente rilevante del finanziamento della ricerca *no-profit* proviene spesso proprio dalle imprese farmaceutiche, che adottano i medesimi criteri competitivi applicati agli studi con Promotore Industriale, privilegiando i Paesi che offrono maggiori garanzie, anche in termini di tempistiche definite.

Ciò ha portato alcune organizzazioni, come FADOI (Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti), a presentare un elenco di proposte per rilanciare la ricerca indipendente in Italia<sup>(3)</sup>. Infatti, il nuovo Regolamento europeo non prevede indicazioni specifiche per la ricerca *no-profit* e non si applica alla ricerca non interventistica, lasciando agli Stati membri la facoltà di individuare gli organismi appropriati per la valutazione delle sperimentazioni cliniche e l'eventuale ruolo/coinvolgimento dei Comitati Etici nel processo.

---

## Bibliografia

1. Regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio<sup>(3)</sup>, del 16 aprile 2014, sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE. Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea, 27 maggio 2014.
2. La sperimentazione Clinica dei Medicinali in Italia. 13° Rapporto Nazionale 2014 AIFA [http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/13\\_Rapporto\\_OsSC\\_2014.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/13_Rapporto_OsSC_2014.pdf).
3. Documento per la Ricerca Clinica da Promotori no-profit in Italia. Una proposta per la competitività, in 10 punti. (Elaborato a seguito del 3° Convegno Nazionale sulla Ricerca indipendente in Italia - 2014).