

# Approvazione di uno studio clinico in Europa

## Che cos'è uno studio clinico?

La ricerca clinica è un'importante parte del processo nell'acquisizione di una migliore conoscenza e comprensione della salute e della malattia umana nonché dello sviluppo di nuove ed efficaci terapie per il trattamento di tali malattie. Gli studi clinici rappresentano una componente essenziale della ricerca medica basata su evidenze.

Gli studi clinici sono studi di ricerca che comprendono persone (volontari o pazienti sani) che esaminano la sicurezza e l'efficacia di un nuovo trattamento. Un "trattamento" in questo contesto potrebbe significare:

- Un farmaco
- Un dispositivo medico, come un apparecchio acustico
- Una procedura chirurgica
- Un esame per la diagnosi di una malattia.

Uno studio clinico può inoltre confrontare se un nuovo trattamento è migliore delle alternative esistenti. Non importa quando possa sembrare promettente un nuovo trattamento durante gli esami iniziali di laboratorio, gli studi clinici sono necessari per provare a identificare benefici e rischi in esseri umani. "Migliore" in questo contesto non significa necessariamente "con una migliore efficacia" ma può significare anche "effetti collaterali minori (adverse drug reaction, ADR)" o "migliore gestione, minor carico" e altro. Ciò a volte si riflette nei disegni di studi clinici che osservano l'equivalenza o la non inferiorità rispetto a un trattamento esistente.

Gli studi clinici vengono progettati da gruppi di medici,

scienziati e altri specialisti. Il disegno di uno studio clinico di solito si basa su un'analisi esaustiva e il riconoscimento che è necessario rispondere a certe domande riguardo al trattamento, controllo dei sintomi o effetti collaterali. Al fine di progettare il miglior disegno di studio possibile, le discussioni comprendono il personale medico e infermieristico, pazienti, esperti di statistica e personale di supporto, rappresentanti di aziende e agenzie di finanziamento. Il background, il disegno e la pianificazione per lo studio sono contenuti in un documento noto come il **protocollo**.

## **Come vengono condotti gli studi clinici?**

Per l'approvazione di uno studio clinico, è necessario presentare una domanda di autorizzazione per lo studio clinico (Clinical Trial Application, CTA) agli enti di regolamentazione chiamati autorità competenti. Un Comitato etico di ricerca (Research Ethics Committee, REC) revisiona inoltre il protocollo e fornisce un'opinione positiva o negativa. Questo avviene al fine di accertare che la ricerca rispetti la dignità, i diritti, la sicurezza e il benessere delle persone che stanno partecipando. Al fine di assicurare l'aderenza agli standard etici, la maggioranza dei protocolli di studi clinici vengono sviluppati in linea con la "Dichiarazione di Helsinki", un insieme di standard etici per la ricerca che comprendono esseri umani, materiale umano o dati identificabili, sviluppati nel 1964 dall'Associazione medica mondiale (AMM) e rivisti più volte.

Gli studi clinici sui farmaci vengono condotti nell'Unione Europea (UE) in conformità a regolamenti, direttive e linee guida. Lo standard secondo il quale vengono svolti gli studi clinici è chiamato Buona pratica clinica, come definito in una linea guida da parte della Conferenza internazionale

sull'armonizzazione (International Conference on Harmonization-Good Clinical Practice, ICH-GCP). Questo è uno standard qualitativo internazionale che deve essere applicato in tutti gli Stati membri dell'UE e descrive le responsabilità e le aspettative di tutti i partecipanti alla conduzione di studi clinici, compresi sperimentatori, supervisori, sponsor e comitati etici. Le buone pratiche cliniche coprono aspetti riguardanti il monitoraggio, la relazione e archiviazione di dati relativi a studi clinici e l'integrazione di supplementi ai documenti fondamentali e al Dossier per lo sperimentatore che è stata concordata in precedenza tramite il processo dell'ICH.

## Chi conduce gli studi clinici e perché?

Gli studi clinici di solito comprendono una serie di parti differenti. È utile comprendere chi guida la realizzazione e la conduzione di uno studio e perché lo stanno facendo:

- Uno **sponsor** è l'organismo (di solito un'azienda, università o ospedale) che assume la responsabilità di organizzare lo studio e spesso finanzia la sperimentazione.
- Uno **sperimentatore (o sperimentatori per studi multicentrici)** – il medico responsabile per l'esecuzione della sperimentazione.
- A volte lo sponsor coinvolgerà una **organizzazione di ricerca a contratto** (Contact research organisation, CRO) che fornisca assistenza nell'ambito della logistica (organizzazione) e della conduzione della sperimentazione.

Gli sponsor possono essere aziende o istituzioni/agenzie finanziate da governi. Entrambe possono effettuare studi al fine di utilizzare i dati raccolti per il supporto di applicazioni che permetteranno la promozione e la

commercializzazione di prodotti per l'indicazione/le indicazioni approvata/e.

Potrebbero anche intraprendere studi nel miglior interesse della comunità al fine di comprendere delle malattie. Occasionalmente collaboreranno con altri partner per esplorare un particolare problema, forse uno che non è di interesse commerciale ma è di interesse per i pazienti e per il sistema sanitario.

## **Storia della legislazione relativa alla ricerca clinica in Europa**

Come negli Stati Uniti, disastri accaduti in Europa in molti casi hanno stimolato cambiamenti nella legislazione. Il disastro relativo alla talidomide ha contribuito alla pubblicazione nel 1965 della prima Direttiva Europea, nota come 65/65/CEE, promulgata dal Consiglio della comunità economica europea. Affermava che nessun farmaco poteva essere immesso in commercio in uno stato membro a meno che non fosse emessa un'autorizzazione da parte dell'autorità competente in quello stato membro. In sostanza, i produttori farmaceutici dovevano cercare un'approvazione per i loro farmaci da parte di ciascun paese prima che potesse iniziare la commercializzazione in quello stesso paese.

Nel 1995, sono stati fondati il Sistema europeo per l'autorizzazione alla commercializzazione di prodotti medicinali nonché l'Agenzia europea per la valutazione dei medicinali (EMA). La valutazione delle domande e l'elaborazione di linee guida è stata intrapresa tramite l'integrazione del Comitato per i prodotti medicinali proprietari (Committee for Proprietary Medicinal Products, CPMP) e il Comitato per i prodotti medicinali veterinari (Committee for Veterinary Medicinal Products, CVMP). La procedura centralizzata ha eliminato il bisogno per una revisione a livello di singolo stato membro, poiché viene data

un'approvazione che copre tutti gli stati membri.

La procedura di mutuo riconoscimento (mutual recognition procedure, MRP) e la procedura decentralizzata (decentralised procedure, DCP) sono utilizzate per quei farmaci non autorizzati tramite la procedura centralizzata. Sono simili alla precedente procedura dove un richiedente si rivolge direttamente a un singolo stato membro. Una volta che il farmaco viene approvato da quell'autorità, il richiedente cerca di far riconoscere l'approvazione da parte di altri Stati membri e far sì che concedano loro l'autorizzazione all'immissione in commercio (MRP) o che gli stati membri collaborino direttamente a una domanda presentata (DCP). Nel 2004, l'intero nome dell'agenzia è stato ridotto all'Agenzia europea per i medicinali (European Medicines Agency, EMA). IL CPMP è stato rinominato il Comitato per i prodotti medicinali per uso umano (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP).

Le linee guida ICH-GCP fissa uno standard qualitativo armonizzato a livello internazionale che tutela i diritti, la sicurezza e il benessere dei partecipanti umani. Minimizza l'esposizione umana ai prodotti sperimentali e aumenta la qualità dei dati, allo scopo di velocizzare lo sviluppo di nuovi farmaci e diminuire il costo per gli sponsor e il pubblico. L'aderenza con queste linee guida fornisce l'assicurazione a livello pubblico che i diritti, la sicurezza e il benessere dei partecipanti a uno studio siano protetti e uniformi rispetto ai principi della Dichiarazione di Helsinki. Assicura anche che i dati degli studi clinici siano credibili.

L'ICH-GCP prevede 13 principi di base elencati di seguito:

1. Gli studi clinici devono essere condotti in conformità con principi etici che hanno la loro origine nella Dichiarazione di Helsinki e che siano uniformi con la GCP e il/i requisito/i normativi vigenti.
2. Prima che uno studio venga avviato, devono essere

valutati rischi e problemi prevedibili rispetto ai benefici previsti per il soggetto individuale dello studio e per la società. Uno studio deve essere avviato e continuato solo se i benefici previsti giustificano i rischi.

3. I diritti, la sicurezza e il benessere del soggetto dello studio sono le considerazioni più importanti e devono prevalere sugli interessi della scienza e della società.
4. Le informazioni non cliniche e cliniche disponibili su un prodotto sperimentale devono essere adeguate al fine di supportare lo studio clinico proposto.
5. Uno studio clinico deve essere scientificamente solido e descritto in un protocollo chiaro e dettagliato.
6. Uno studio deve essere condotto in conformità con il protocollo che ha ricevuto in precedenza un'approvazione/un'opinione favorevole da parte di un comitato indipendente di revisione (independent review board, IRB)/un comitato etico indipendente (CEI).
7. Le cure mediche somministrate al soggetto e le decisioni mediche prese per suo conto devono essere sempre di responsabilità di un medico esperto oppure, quando appropriato, di un dentista qualificato.
8. Ciascun individuo coinvolto nella conduzione di uno studio deve essere qualificato per educazione, formazione ed esperienza nell'esecuzione del suo/suoi rispettivo/i compito/i.
9. È necessario ottenere un consenso informato dato liberamente da parte di ogni soggetto prima della partecipazione allo studio clinico.
10. Tutte le informazioni dello studio clinico devono essere registrate, gestite e conservate in modo tale da consentire di eseguire rapporti, trarre interpretazioni ed effettuare verifiche che siano appropriati.
11. È necessario tutelare la riservatezza di documenti che potrebbero identificare i soggetti, nel rispetto delle regole della privacy e della riservatezza secondo i

requisiti normativi vigenti.

12. È necessario fabbricare, manipolare e conservare i prodotti sperimentali secondo la Buona prassi di fabbricazione (Good Manufacturing Practice, GMP) vigente. Devono essere utilizzati in conformità al protocollo approvato.
13. È necessario implementare i sistemi con procedure che assicurino la qualità di ogni aspetto dello studio.

## **L'attuale situazione della legislazione europea**

Prima del 2001, ciascun stato membro dell'UE aveva le proprie regole e i propri sistemi di approvazione nazionali in relazione agli studi clinici (ad es. i Clinical Trials Act 1987 e 1990 in Irlanda). Ciò accresceva la complessità della ricerca clinica europea multinazionale, principalmente a causa dei diversi requisiti e meccanismi di approvazione tra paesi. Nel tentativo di standardizzare e armonizzare le approvazioni riguardanti gli studi clinici tra gli stati membri la Commissione europea introdusse la prima Direttiva europea relativa agli studi clinici. In Europa l'approvazione di uno studio clinico viene concesso dall'ente di regolamentazione e richiede un'opinione favorevole da parte del Comitato etico di ricerca (Research Ethics Committee, REC) La Direttiva relativa agli studi clinici fissò i requisiti minimi riguardanti studi clinici con una specifica sottocategoria di farmaci chiamata "prodotti medicinali sperimentali" (investigational medicinal products, IMP). Quest'ultima dovette essere implementata in legge nazionale in ciascun paese europeo nel maggio 2004.

Tali requisiti includevano i seguenti elementi:

- Protezione dei partecipanti allo studio come affermato nella Dichiarazione di Helsinki
- Approvazione dell'ente di regolamentazione per stato membro, con tempistiche specifiche

- Un'opinione di una singola REC (per stato membro), con tempistiche specifiche
- Standard qualitativi comuni di GCP (ICH-GCP).

[glossary\_exclude]Al fine di scoprire i requisiti di paesi singoli, visita il sito web dell'EMA, dove può essere individuata una lista di Autorità nazionali competenti (National Competent Authorities, NCA) negli stati membri dell'UE: <https://www.ema.europa.eu/en/partners-networks/eu-partners/eu-member-states/national-competent-authorities-human>[/glossary\_exclude]

La direttiva sugli studi clinici è stata sostituita da un regolamento sugli studi clinici (Regolamento (UE) n. 536/2014) che sarà vigente non prima del 28 maggio 2016. Questo nuovo regolamento assicura che le regole per la conduzione degli studi clinici siano identici in tutta l'UE.

Le principali caratteristiche del nuovo regolamento sono le seguenti:

- Una procedura ottimizzata per la domanda, tramite un punto di accesso singolo, il portale dell'UE
- Un insieme singolo di documenti da preparare e presentare in vista della domanda
- Una procedura armonizzata per la valutazione delle domande di autorizzazione di studi clinici
- Scadenze rigorosamente definite per la valutazione di una domanda relativa a uno studio clinico
- Il coinvolgimento dei comitati etici nella procedura di valutazione in conformità alla legge nazionale dello Stato membro interessato ma entro le tempistiche generali determinate dal regolamento
- Estensione del principio di accordo tacito all'intero processo di autorizzazione, il quale, senza compromettere la sicurezza, fornirà agli sponsor, in particolare le SME e le università, una maggiore certezza giuridica.

- Procedure semplificate riguardo alle segnalazioni che risparmierebbero agli sponsor di presentare in generale informazioni identiche in modo separato a vari organismi e diversi Stati membri.
- Aumento della trasparenza riguardo agli studi clinici e ai loro outcome
- Controllo negli Stati membri e in paesi terzi al fine di garantire che le norme sugli studi clinici siano monitorate e applicate in modo appropriato.

Gli studi clinici condotti al di fuori dell'UE, ma a cui ci si riferisce in una domanda per uno studio clinico all'interno dell'UE, dovranno attenersi a requisiti normativi che siano almeno equivalenti a quelli vigenti nell'UE.