

PROCESSO AUTORIZZATIVO E TEMPI ALL'APPROVAZIONE PER GLI STUDI OSSERVAZIONALI IN ITALIA: UN'ANALISI RETROSPETTIVA VENTENNALE DALL'ESPERIENZA DI UNA CONTRACT RESEARCH ORGANIZATION SPECIALIZZATA IN RICERCA OSSERVAZIONALE.

Filippo Recenti¹, Barbara Roncari¹, Alessandra Ori¹, Lucia Simoni¹

¹Medineos, an IQVIA Company; Modena, Italia



Introduzione

L'importanza data agli **studi clinici osservazionali** nel fornire informazioni complementari e aggiuntive a quelle ottenute con metodi sperimentali è **in forte crescita**. Nonostante l'indiscutibile rilevanza di questo tipo di studi, la loro conduzione in Italia incontra ostacoli, tra i quali una **complessa e a volte incompleta o inattuata legislazione**. Con la **pubblicazione dei Decreti del Ministero della Salute del 07 Febbraio 2023** con a tema la conduzione degli studi clinici sui prodotti per uso umano, è prevista una profonda **riorganizzazione delle attività dei Comitati Etici (CE)** che potrebbe anche impattare le **performance dei CE e i tempi impiegati dai processi autorizzativi** per la partenza di uno studio clinico osservazionale. Prima di questi decreti le maggiori modifiche a livello normativo sono avvenute in conseguenza alla **pubblicazione delle linee guida AIFA sulla conduzione degli studi osservazionali (LG AIFA) nel 2008** e all'entrata in vigore del **General Data Protection Regulation (GDPR) nel 2018**.

Obiettivo e Metodi

Questo lavoro scientifico analizza le performance passate dei CE in Italia per quanto riguarda gli studi osservazionali **rielaborando il database della Contract Research Organization "Medineos, an IQVIA Company" specializzata in studi osservazionali** nel periodo **dal 2002 al 2022**, prima della pubblicazione dei Decreti sopracitati, per un totale di **112 studi osservazionali, 2875 singole sottomissioni e 411 differenti CE in Italia**.

Statistiche descrittive, **frailty model** e **modello lineare logit ad effetti misti** vengono utilizzati per esporre i **tempi di valutazione dei CE** e la **probabilità di sospensione del giudizio**. L'obiettivo di questo lavoro scientifico è identificare i fattori che hanno influenzato le performance dei CE negli ultimi 20 anni.

Risultati

Il **tempo mediano (25°-75° percentile) di valutazione di una sottomissione è risultato di 68 (41-113) giorni per le valutazioni non sospese (N=2473)** e di **127 (84-180) per quelle sospese (N=402)**. Il **49% dei progetti ha ricevuto una o più sospensioni**, mentre almeno il **43% delle sottomissioni** che non sono state sospese e che sono avvenute dopo la pubblicazione delle linee guida AIFA sulla conduzione degli studi osservazionali ha impiegato più tempo per la valutazione di quello previsto dalle linee guida stesse (75 giorni). Nella Tabella 1 e 2 sono riportate le statistiche descrittive dei tempi di valutazione di una sottomissione prima e dopo le LG AIFA e il GDPR.

I **principali fattori che hanno avuto un effetto significativo** sui tempi di valutazione dei CE sono risultati essere quelli legati alla **legislazione e all'organizzazione dei CE stessi**, come le LG AIFA nel 2008 (HR: 1.3, p-value = 0.0017) e l'entrata in vigore del GDPR nel 2018 (HR: 0.7, p-value = 0.0470). Le curve di Kaplan Meier dei tempi di risposta dei CE stratificate prima e dopo le LG AIFA e il GDPR sono riportate nelle Figure 1 e 2. La probabilità di sospensione del giudizio è invece risultata influenzata solamente dalla pubblicazione delle LG AIFA (OR: 20,7, p-value<0.0001). **Nessuna influenza sembrano aver avuto invece le caratteristiche intrinseche di uno studio**, come il disegno di studio, l'obiettivo primario in farmacovigilanza, la popolazione, lo studio di una malattia rara o la raccolta di dati genetici.

Tabella 1. Statistiche descrittive tempi di risposta prima e dopo LG AIFA

Tempi di risposta (giorni)	Pre-LG AIFA	Post-LG AIFA	Overall
N° sottomissioni	800	2075	2875
Mean (SD)	95.1 (74)	94.8 (74.3)	94.9 (74.2)
Median (25°-75° percentile)	70 (41 - 133)	75 (45 - 122)	73 (43 - 126)
Min - Max	1 - 494	4 - 629	1 - 629

Conclusioni

- La grande quantità di dati qui analizzati ha permesso di utilizzare avanzati modelli statistici mantenendo un'alta potenza nel calcolo della significatività statistica. Queste performance sono comunemente difficili da ottenere con campioni di piccole dimensioni.
- I risultati di queste analisi possono rappresentare un valido strumento per comprendere le performance del processo autorizzativo dei Comitati di Etica (CE) in Italia per quanto riguarda gli studi osservazionali.
- Le 'Linee guida AIFA' sembrano essere state recepite dai CE in termini di valutazione tecnica degli studi osservazionali a partire dal 2008. Resta la necessità di armonizzare i criteri di valutazione tra i diversi CE in Italia per ridurre il numero di sospensioni legate a richieste proprie di ciascun CE.
- Le "Linee guida AIFA" hanno portato ad una riduzione dei tempi di valutazione dei protocolli di ricerca osservazionale, ma non ancora sufficiente per essere competitivi con i tempi registrati all'estero.
- L'entrata in vigore del General Data Protection Regulation (GDPR) ha aumentato le mediane dei tempi di valutazione dei CE di circa 20 giorni, verosimilmente imputabili al coinvolgimento dei propri Data Protection Officer (DPO).
- Le caratteristiche intrinseche (disegno di studio, obiettivo primario in farmacovigilanza, popolazione, malattia rara, dati genetici) di uno studio non sembrano aver avuto un'evidente influenza sui tempi di valutazione e sulle sospensioni.

Figura 1. Curva di Kaplan Meier dei tempi di valutazione dei CE stratificati prima e dopo le LG AIFA

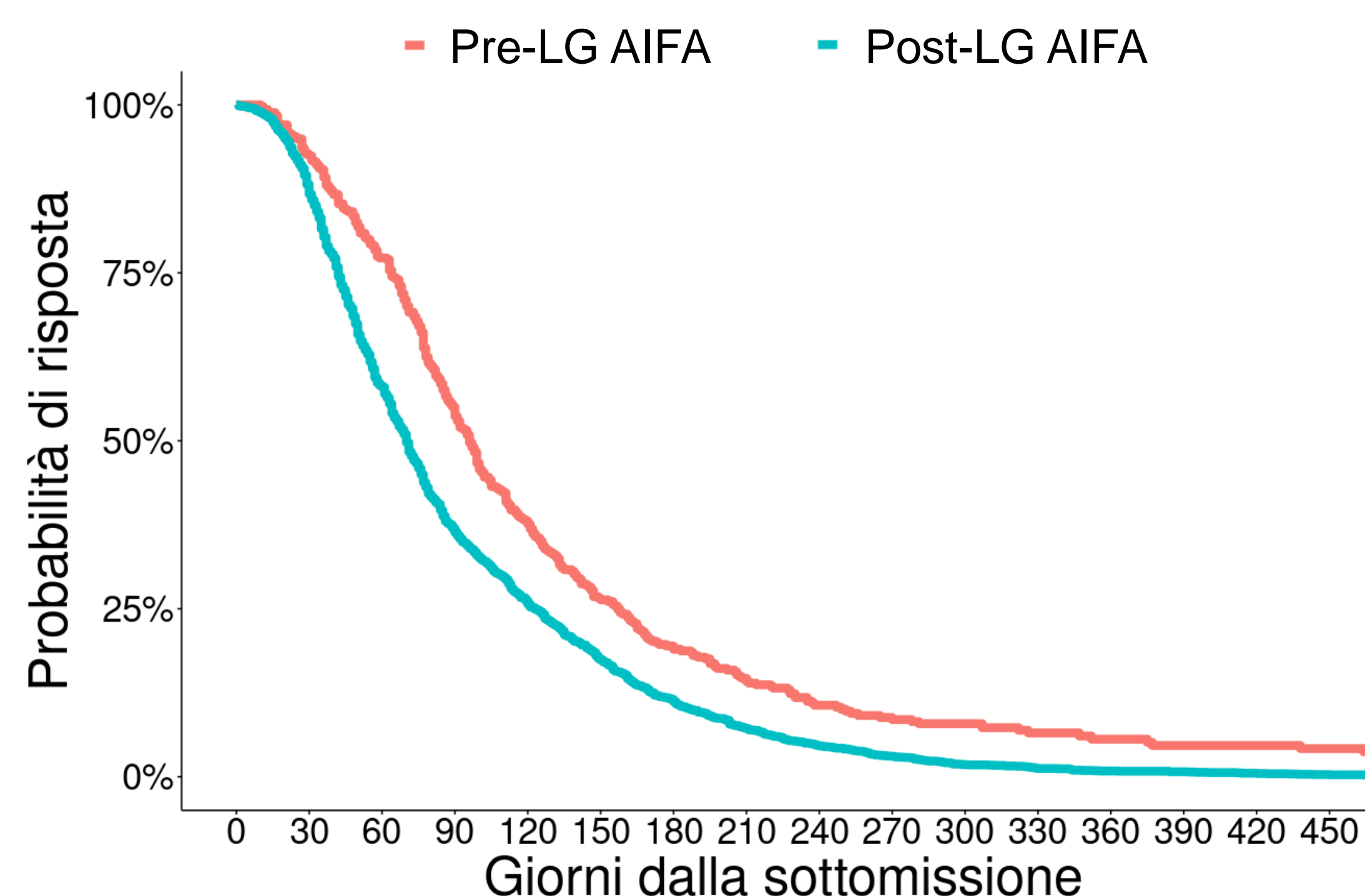


Figura 2. Curva di Kaplan Meier dei tempi di valutazione dei CE stratificati prima e dopo il GDPR

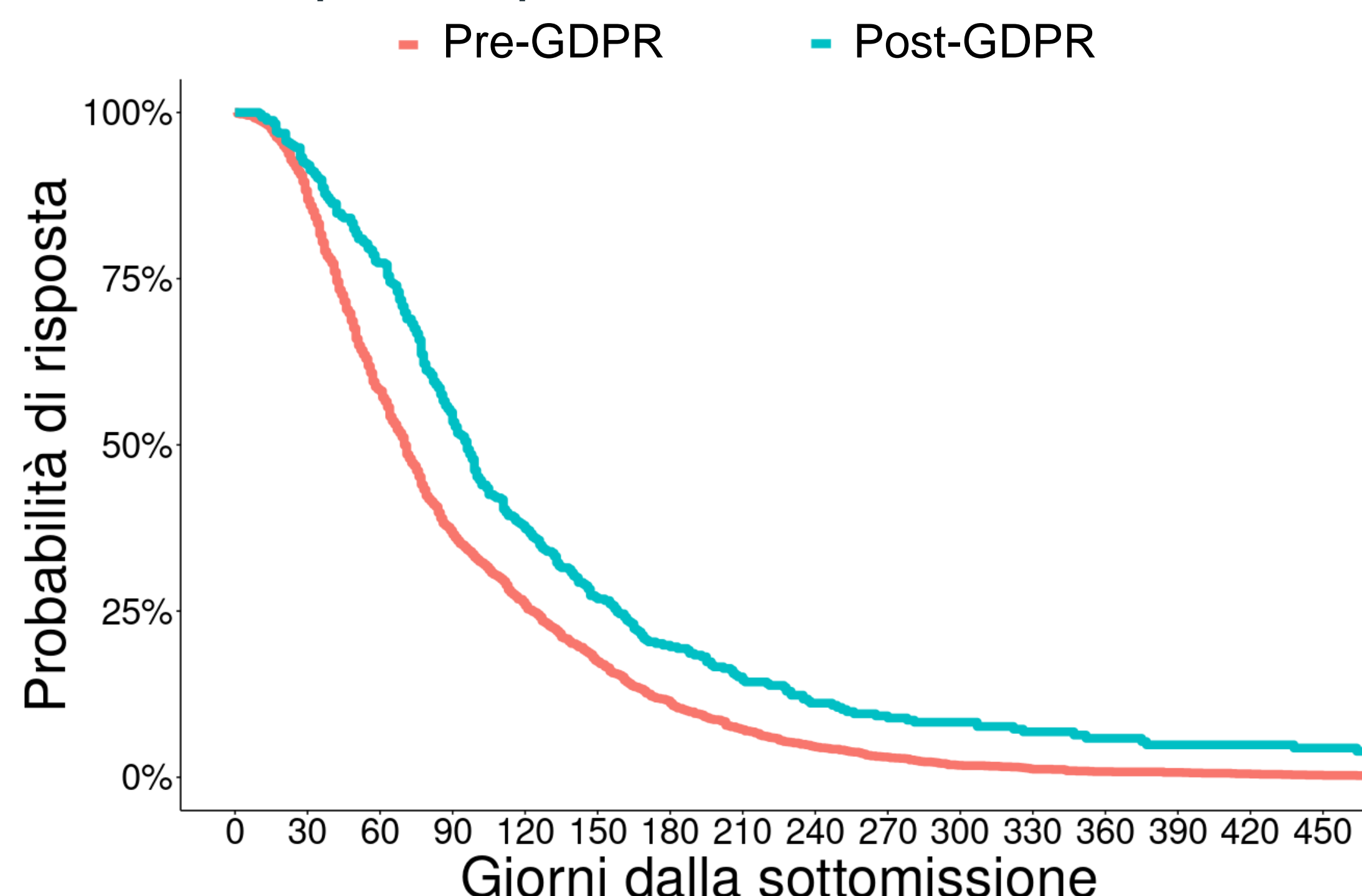


Tabella 2. Statistiche descrittive tempi di risposta prima e dopo GDPR

Tempi di risposta (giorni)	Pre-GDPR	Post-GDPR	Overall
N° sottomissioni	2459	416	2875
Mean (SD)	92.6 (73.2)	109.7 (79)	94.9 (74.2)
Median (25°-75° percentile)	70 (42 - 123)	90.5 (63 - 140)	73 (43 - 126)
Min - Max	1 - 629	10 - 619	1 - 629