

Indagine sui tempi di attivazione
dei centri clinici di ricerca e sull'arruolamento
dei pazienti nelle sperimentazioni cliniche
in Italia dopo l'implementazione
del Regolamento (UE) n. 536/2014

Luglio 2025

INTRODUZIONE E OBIETTIVO DELL'INDAGINE

Negli ultimi anni, il panorama della ricerca clinica in Italia ha subito importanti trasformazioni, soprattutto a seguito della piena implementazione del Regolamento (EU) n. 536/2014, che ha introdotto modifiche sostanziali alle procedure e alle norme per l'approvazione delle sperimentazioni cliniche. Questo nuovo quadro normativo ha posto l'accento sull'armonizzazione dei processi tra i diversi Stati membri, con l'obiettivo di aumentare la trasparenza, la sicurezza e l'efficienza delle sperimentazioni cliniche in tutta Europa. In questo contesto, l'Italia ha dovuto adattarsi a un nuovo sistema, centralizzato, che ha influenzato non solo le modalità di approvazione regolatoria ed etica, ma anche l'attivazione dei centri di ricerca clinica e le tempistiche e modalità di arruolamento dei pazienti. Oggi i tempi previsti per l'approvazione a livello europeo di una sperimentazione clinica sono fissati dal Regolamento e corrispondono ad un tempo compreso tra i 60 e i 106 giorni, dalla presentazione della domanda di autorizzazione fino alla notifica della risposta da parte della Commissione Europea sul portale CTIS. A queste tempistiche si sommano quelle necessarie per l'attivazione dei Centri clinici di sperimentazione e di arruolamento dei pazienti.

L'indagine proposta ha l'obiettivo di raccogliere informazioni utili per individuare indicatori che permettano di misurare gli interventi per ottimizzare la gestione delle sperimentazioni cliniche a livello nazionale. A tale fine, sono stati raccolti e analizzati i dati relativi alle sperimentazioni cliniche¹ condotte in Italia da un gruppo di aziende associate a Farmindustria, rilevando sia aspetti qualitativi sia quantitativi, con un focus specifico sulle tempistiche di attivazione dei centri di ricerca clinica e di arruolamento dei pazienti.

Tempi di attivazione dei centri di ricerca clinica e di arruolamento dei pazienti

Per analizzare i tempi di attivazione dei centri e di arruolamento dei pazienti, sono state considerate 247 sperimentazioni cliniche autorizzate nel biennio 2023-2024, periodo in cui la procedura di sottomissione e approvazione prevista dal Regolamento era diventata obbligatoria in tutti gli Stati membri dell'Unione Europea.

A un campione rappresentativo di aziende farmaceutiche fortemente impegnate in ricerca clinica in Italia, è stato chiesto di indicare:

- TEMPO PER ATTIVARE IL CENTRO: il tempo necessario per ottenere l'autorizzazione da parte del Centro clinico per la sua attivazione, a partire dalla notifica dell'autorizzazione da parte della Commissione Europea (notifica CTIS);
- TEMPO DI ARRUOLAMENTO DEL PRIMO PAZIENTE: il tempo intercorrente tra l'autorizzazione del centro di ricerca e l'arruolamento del primo paziente.

¹ Per la misurazione delle tempistiche di attivazione dei centri e di arruolamento dei pazienti, l'indagine prende in esame esclusivamente le sperimentazioni cliniche autorizzate nell'ambito del Regolamento europeo 536/2014 (EU-CTR), note come *new initial application*, registrate nel *Clinical Trials Information System (CTIS)*.



Figura 1. Schema delle tempistiche di attivazione e arruolamento dei centri di ricerca.

Attivazione dei centri di ricerca

L'analisi dei dati evidenzia che, in media, trascorrono 77 giorni tra l'approvazione della sperimentazione clinica da parte della Commissione Europea e la firma dell'ultimo documento necessario per l'attivazione del centro (contratto firmato o pubblicazione della delibera). La mediana si attesta a 52 giorni, con un intervallo compreso tra 1 e 365 giorni (Grafico 1.a).

È importante sottolineare che le aziende che hanno avviato la negoziazione contrattuale con i centri di ricerca già durante la fase di valutazione della sperimentazione clinica a livello europeo, ovvero prima della notifica in CTIS, sono riuscite a ridurre in modo significativo i tempi di attivazione dei centri.

Arruolamento del primo paziente

Per quanto riguarda le tempistiche di arruolamento, l'analisi mostra che, in media, trascorrono 74 giorni dalla firma dell'ultimo documento utile per avviare la sperimentazione (contratto o delibera del centro) alla firma del consenso informato da parte del primo paziente arruolato. La mediana si attesta a 65 giorni, con un intervallo compreso tra 1 e 660 giorni (Grafico 1.b).

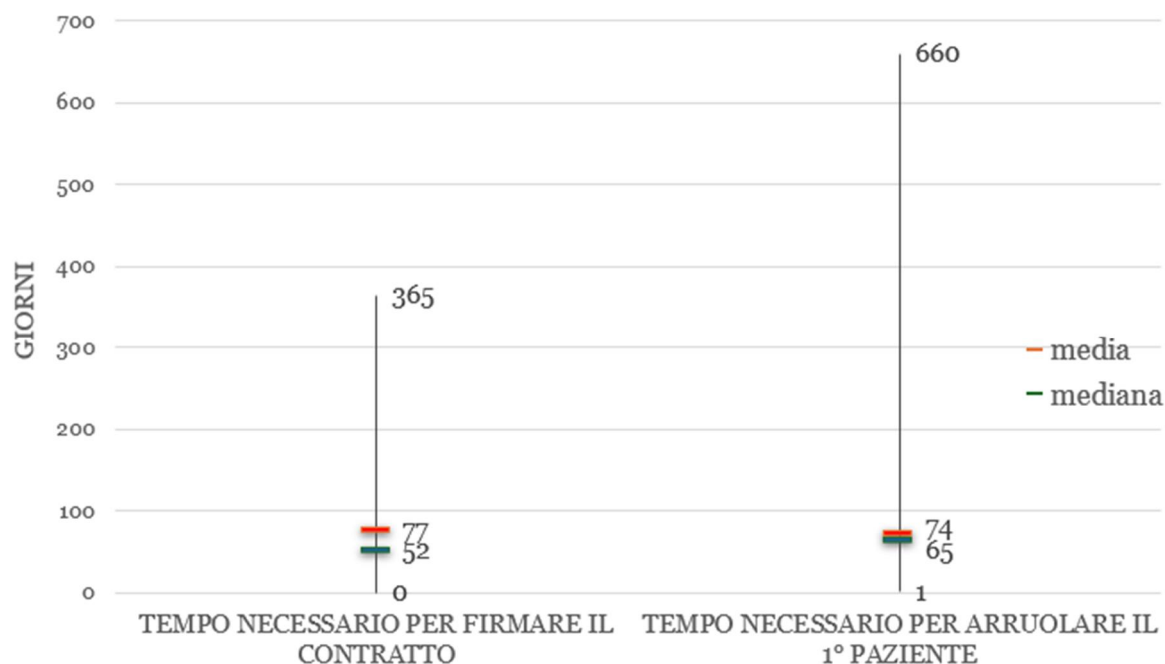


Grafico 1. (a) Tempo (in giorni) medio, mediano, minimo e massimo, intercorso dalla notifica della decisione finale in CTIS e l'ultimo documento utile per attivare la

sperimentazione al centro, (b) tempo (in giorni) medio, mediano, minimo e massimo, intercorso dalla firma dell'ultimo documento utile per partire con la sperimentazione alla firma del consenso informato del primo paziente del centro.

Pertanto, considerando che trascorrono in media 77 giorni dal caricamento nel sistema CTIS della documentazione necessaria per l'autorizzazione della sperimentazione clinica fino alla firma dell'ultimo documento utile per attivare il centro di ricerca clinica (contratto firmato o pubblicazione della delibera), e ulteriori 74 giorni fino alla firma del consenso informato da parte del primo paziente, il tempo complessivo dalla notifica in CTIS all'arruolamento del primo paziente è pari a 151 giorni, con una mediana di 117 giorni.

Analisi della capacità di arruolamento dei centri di ricerca clinica

Successivamente, è stata analizzata la capacità di arruolamento nei centri italiani per 276 sperimentazioni cliniche autorizzate nel triennio 2022-2024, che hanno complessivamente coinvolto 3530 pazienti. In particolare, è stato richiesto alle aziende di indicare la percentuale di sperimentazioni cliniche con arruolamento chiuso, nelle quali è stato rispettato il target di pazienti pianificato dal protocollo di studio.

Dall'analisi dei dati raccolti emerge che, per le sperimentazioni cliniche autorizzate nel periodo considerato, circa la metà delle aziende ha riferito che in più del 50% degli studi con arruolamento chiuso è stato raggiunto il target di pazienti previsto dal protocollo. Questo dato suggerisce una variabilità significativa nelle performance di arruolamento, ma evidenzia anche che, laddove il processo è stato ben pianificato dall'inizio e sostenuto da un'organizzazione efficace dei centri di ricerca, è stato possibile rispettare gli obiettivi prefissati.

Inoltre, è stato chiesto alle aziende di indicare la percentuale di pazienti effettivamente arruolati rispetto al target previsto dalla curva di arruolamento programmata. I dati raccolti evidenziano che, nella maggior parte dei casi, le aziende sono riuscite a rispettare i target e, in alcuni casi, perfino a superarli. Ciò conferma l'expertise che contraddistingue il sistema della ricerca, nonostante l'elevata variabilità tra i centri coinvolti e della presenza di ostacoli non ancora pienamente superati.

Infine, laddove disponibili, i dati hanno consentito una comparazione tra le performance di arruolamento dei centri italiani e quelle di altri Paesi dell'Unione Europea coinvolti nelle stesse sperimentazioni, in particolare Germania, Francia, Spagna, Belgio, Paesi Bassi e Polonia. A tal fine, è stato chiesto alle aziende di fornire, per ciascuno dei Paesi, la percentuale di pazienti arruolati rispetto al target pianificato e la percentuale di sperimentazioni che lo hanno raggiunto. I risultati ottenuti mostrano una situazione molto variegata tra le diverse aziende e i diversi Paesi, evidenziando che la capacità di arruolamento dei centri è molto complessa e dipendente da molteplici fattori.

Aree di miglioramento per ridurre i tempi di attivazione dei centri e nella conduzione delle sperimentazioni cliniche

Per individuare possibili ambiti di miglioramento volti a ridurre i tempi di attivazione dei centri, semplificare le procedure amministrative e accelerare l'arruolamento dei pazienti, è stata condotta anche un'analisi qualitativa per identificare le principali criticità incontrate dalle aziende farmaceutiche in queste fasi.

Al medesimo campione di aziende farmaceutiche è stato, quindi, chiesto di indicare:

1. le principali criticità incontrate nella stipula del contratto con il centro di ricerca, necessario per l'avvio di una sperimentazione clinica;
2. le principali criticità legate all'arruolamento dei pazienti nella sperimentazione clinica.

Criticità rilevate per Attivazione dei centri di ricerca clinica

Le criticità più frequentemente segnalate nell'attivazione dei centri sono legate alla contrattualistica, in particolare agli aspetti di negoziazione del budget. Questo aspetto spesso richiede tempi prolungati a causa delle difficoltà nel raggiungere un equilibrio tra le esigenze dei centri e le risorse disponibili per lo studio. Altre problematiche frequenti riguardano gli aspetti legati alla privacy (la condivisione e il trattamento dei dati personali dei pazienti). Un ulteriore nodo critico è rappresentato dagli accordi per la fornitura dei farmaci ausiliari da parte del centro, spesso oggetto di discussione soprattutto per quanto riguarda le modalità di rimborso delle relative spese.

Meno frequenti, ma comunque rilevanti, sono le difficoltà connesse agli accordi sulla continuità terapeutica una volta conclusa la sperimentazione clinica, la gestione della modulistica centro-specifica, i contratti di comodato d'uso per le attrezzature, i tempi prolungati per il rilascio delle delibere da parte delle direzioni sanitarie (in alcuni casi anche un mese dopo la firma del Direttore Generale), la compilazione del modulo di fattibilità dello studio, il rimborso delle spese sostenute direttamente dai pazienti e la raccolta delle firme necessarie, che spesso avviene ancora in modalità cartacea e non digitalizzata, rallentando ulteriormente il processo.

Criticità rilevate nella Conduzione delle sperimentazioni cliniche e arruolamento dei pazienti

Tra le problematiche maggiormente segnalate emergono la carenza di personale dedicato alla ricerca e la collaborazione non ottimale tra i diversi dipartimenti coinvolti negli studi, fattori che rallentano la gestione operativa delle sperimentazioni.

Sono inoltre emerse ulteriori difficoltà di carattere organizzativo nella gestione quotidiana degli studi, in particolare per quanto riguarda l'integrazione dei protocolli sperimentali nei percorsi assistenziali ordinari. Questa integrazione risulta spesso complessa e ostacola la conciliazione tra attività assistenziali e attività di ricerca, riducendo concretamente la disponibilità dei medici a partecipare attivamente agli studi. A ciò si aggiunge l'elevato carico di lavoro rispetto alle risorse disponibili nei centri, aggravato dalla crescente complessità dei protocolli, che prevedono un numero crescente di visite e procedure. L'assenza di percorsi standardizzati e condivisi per garantire l'esecuzione tempestiva degli esami previsti dal protocollo contribuisce ulteriormente a compromettere la puntualità delle attività previste dallo studio.

Ulteriori criticità riguardano le caratteristiche della popolazione e la presenza di pochi centri specializzati nel trattamento di determinate malattie, come nel caso delle malattie rare. L'elevato numero di studi in competizione per lo stesso target, la scarsa disponibilità di slot negli studi di fase I, la presenza di studi con placebo nel braccio di confronto, limitano l'arruolamento così come la carenza di un network di centri in grado di indirizzare i pazienti verso i centri già attivati. Infine, una stima non accurata della popolazione potenzialmente arruolabile porta a un disallineamento tra le aspettative di inclusione e la realtà clinica, generando ritardi e revisioni nei piani di arruolamento.

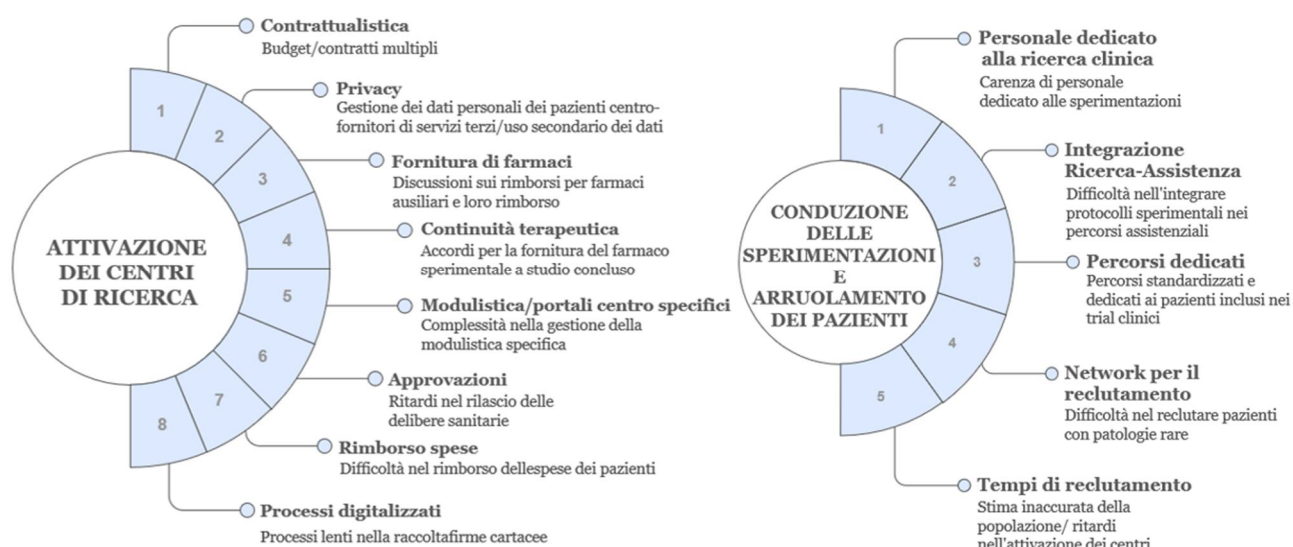


Figura 1. Schema delle tempistiche di attivazione e arruolamento dei centri di ricerca.

CONCLUSIONI

L'indagine ha evidenziato che i tempi medi complessivi di attivazione dei centri e arruolamento del primo paziente sono pari a 151 giorni dalla notifica in CTIS, con una mediana di 117 giorni. Sebbene alcuni centri mostrino prestazioni efficienti, resta significativa la variabilità nei tempi e nelle performance complessive, riflettendo le sfide derivanti dall'adattamento al nuovo quadro regolatorio introdotto dal Regolamento (EU) n. 536/2014. Questo regolamento, mirato a migliorare l'armonizzazione e la trasparenza delle sperimentazioni cliniche in Europa, ha imposto un necessario processo di adattamento che continua a presentare criticità operative nei diversi centri italiani coinvolti. Circa la metà delle aziende coinvolte nello studio ha raggiunto o superato il target di arruolamento pianificato in oltre il 50% degli studi conclusi., dimostrando che una pianificazione accurata, un'organizzazione efficace e una gestione proattiva dei processi interni possono garantire risultati ottimali anche in un contesto organizzativo e regolatorio sempre più articolato.

L'analisi ha messo in luce come, nei centri italiani, la capacità di arruolamento sia spesso condizionata negativamente dai lunghi tempi richiesti per l'attivazione delle sperimentazioni cliniche. Questi ritardi compromettono direttamente la finestra temporale utile all'arruolamento. Nei Paesi in cui l'attivazione dei centri di ricerca risulta più rapida, infatti, il raggiungimento del target avviene prima, riducendo le opportunità per i centri italiani.

In Paesi come Spagna e Francia, Paesi considerati benchmark per i tempi di avvio delle sperimentazioni, pur avendo tempistiche simili alle nostre per attivazione e arruolamento dei pazienti (146 e 160 giorni rispettivamente), riescono ad avviare molto prima le sperimentazioni cliniche perché la fase di attivazione dei Centri e l'iter autorizzativo a livello europeo procedono in parallelo, accelerando l'intero processo.

Per migliorare ulteriormente l'efficienza delle sperimentazioni cliniche e ridurre significativamente le tempistiche di attivazione e arruolamento, è fondamentale intervenire prioritariamente sulla contrattualistica, snellendo le negoziazioni, eventualmente attraverso l'adozione di modelli di accordo predefiniti, nonché ottimizzare e semplificare le procedure legate alla privacy e alla gestione della fornitura dei farmaci ausiliari. È inoltre essenziale

affrontare con urgenza la carenza di personale dedicato alla ricerca clinica, investendo nella formazione specifica e garantendo una maggiore disponibilità di risorse umane qualificate. Inoltre, l'adozione di percorsi dedicati alla sperimentazione clinica può facilitare una migliore integrazione delle attività di ricerca nei percorsi assistenziali ordinari, con l'obiettivo di alleggerire il carico sui ricercatori e migliorare l'utilizzo efficiente delle risorse disponibili. Tale approccio potrebbe favorire una maggiore disponibilità e partecipazione attiva degli operatori sanitari, migliorando complessivamente la qualità e l'efficienza delle sperimentazioni cliniche nel contesto italiano.

In conclusione, lo studio ha fornito informazioni dettagliate che rappresentano un punto di partenza per identificare dei *Key Performance Indicators*, relativi ai centri dove si conducono le sperimentazioni cliniche, che possano risultare utili per il miglioramento della loro efficienza. Un approccio collaborativo tra aziende, centri di ricerca e autorità regolatorie sarà essenziale per ridurre i tempi di avvio delle sperimentazioni e migliorare ulteriormente la performance clinica complessiva, rispondendo efficacemente alle sfide di un ambiente sempre più competitivo e regolamentato.

Si ringraziano le aziende associate che hanno partecipato all'indagine, Astrazeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Eli Lilly, GSK, Incyte, Italfarmaco, Johnson&Johnson, MSD, Novartis, Roche, Sanofi per i dati forniti e la discussione dei risultati.



Farindustria

Largo del Nazareno 3 - 00187 Roma

T: 06 675801

Avenue de la Joyeuse Entrée 1 - B1040 Bruxelles

T: +32 2 2861255

farindustria@farindustria.it

www.farindustria.it

