

Linea Guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci

Sommario

1. Premessa
2. Ambito di applicazione
3. Classificazione degli studi clinici
4. Tipologie di disegno di studio
5. Altre tipologie di studi osservazionali
 - 5.1 Studi retrospettivi relativi ad usi non autorizzati
 - 5.2 Studi di farmacogenetica e farmacogenomica
 - 5.3 Registri
 - 5.4 Raccolte dati on-line che non prevedono il diretto coinvolgimento di personale medico qualificato
6. Protocollo
 - 6.1 Modifiche al protocollo
7. Segnalazioni di reazioni avverse
8. Siti presso i quali si effettuano gli studi
9. Aspetti economici
10. Copertura assicurativa
11. Consenso al trattamento dei dati personali
12. Pubblicazione dei risultati
13. Registro degli studi osservazionali
14. Istruzioni operative per i proponenti e i Comitati etici
15. Procedure generali per l'avvio degli studi osservazionali farmacologici
16. Procedure generali per le modifiche allo studio
17. Conservazione dei documenti
18. Ruolo di AIFA nell'avvio degli studi osservazionali farmacologici
19. Avvio, conclusione e risultati degli studi osservazionali

Appendici

1. Dichiarazione sulla natura osservazionale dello studio
2. Dichiarazione sulla natura osservazionale dello studio retrospettivo relativo ad usi non autorizzati all'immissione in commercio
3. Fac-simile modello di parere del Comitato etico

Acronimi

AIC: Autorizzazione all'Immissione in Commercio
AIFA: Agenzia Italiana del Farmaco
ASL: Azienda Sanitaria Locale
CE: Comitato etico (territoriale o nazionale)
CEN: Comitato etico a valenza nazionale
CET: Comitato etico territoriale
EMA: European Medicines Agency
GDPR: General Data Protection Regulation
GVP: Guideline on Good Pharmacovigilance Practices
IRCCS: Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico



PAES: Post Authorisation Efficacy Study

PASS: Post Authorisation Safety Study

RSO: Registro degli Studi Osservazionali

SSN: Servizio Sanitario Nazionale

Glossario

- **Autorizzazione all'Immissione in Commercio:** per essere commercializzato in Italia, un medicinale deve essere dotato di un'autorizzazione rilasciata dall'AIFA o dalla Commissione Europea.
- **Autorità Competente:** Ministero della salute, AIFA, EMA, nell'ambito delle rispettive competenze regolatorie, sono le Autorità competenti designate.
- **Comitato etico:** si intende un comitato etico territoriale o a valenza nazionale ai sensi del D.M. 26 gennaio 2023. I comitati etici territoriali (CET) e ai comitati etici a valenza nazionale (CEN) operano ai sensi del D.M. 30 gennaio 2023 e sono competenti in via esclusiva per la valutazione di studi osservazionali farmacologici, ai sensi del D.M. 30 novembre 2021.
- **Consenso Informato:** l'espressione libera e volontaria di un soggetto della propria disponibilità a partecipare a una determinata sperimentazione clinica, dopo essere stato informato di tutti gli aspetti della sperimentazione clinica rilevanti per la decisione del soggetto di partecipare oppure, nel caso dei minori e dei soggetti incapaci, l'autorizzazione o l'accordo dei rispettivi rappresentanti legalmente designati a includerli nella sperimentazione clinica.
- **Database amministrativo:** insieme delle informazioni raccolte e gestite digitalmente dalle Pubbliche Amministrazioni nazionali, regionali e locali (nello specifico Agenzie, Regioni, Aziende Sanitarie Locali), omogenee per tipologia e contenuto, necessarie allo svolgimento di funzioni istituzionali di natura amministrativo-economica.
- **Farmacovigilanza:** insieme delle attività che contribuiscono alla tutela della salute pubblica. Ha lo scopo di identificare, valutare, comprendere e prevenire gli effetti avversi o qualsiasi altro problema correlato all'uso dei medicinali ed assicura un rapporto beneficio/rischio favorevole per la popolazione.
- **GVP:** rappresentano le linee guida sulle buone pratiche di farmacovigilanza.
- **IRCCS:** ospedali di eccellenza che perseguono finalità di ricerca, prevalentemente clinica e traslazionale, nel campo biomedico ed in quello della organizzazione e gestione dei servizi sanitari ed effettuano prestazioni di ricovero e cura di alta specialità o svolgono altre attività aventi i caratteri di eccellenza di cui all'art. 13, comma 3, lett. d) del Decreto legislativo 16 ottobre 2003 n. 288 e s.m.i., il quale ha disposto il riordino degli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico pubblici.
- **Modifica Sostanziale:** modifica di qualsiasi aspetto dello studio, in grado di incidere in modo sostanziale sulla sicurezza o sui diritti dei soggetti oppure sull'affidabilità e sulla robustezza dei dati ottenuti dallo studio clinico.
- **Medicinale Sperimentale:** un medicinale sottoposto a sperimentazione oppure utilizzato come riferimento, incluso il placebo, nell'ambito di una sperimentazione clinica.
- **Normale Pratica Clinica:** il regime terapeutico normalmente adottato per curare, prevenire o diagnosticare una malattia o un disturbo.
- **Placebo:** composto o intervento inattivo, saggiato in studi controllati come medicinale sperimentale per il confronto con farmaci potenzialmente attivi.
- **Post Authorization Efficacy Study (PAES):** uno studio di efficacia che può essere previsto sia all'autorizzazione all'immissione in commercio, ove siano individuate problematiche connesse ad alcuni aspetti dell'efficacia del medicinale ed esse possano essere risolte soltanto dopo l'immissione in commercio del medesimo, qualora le conoscenze della malattia o la metodologia clinica indichino che le precedenti valutazioni dell'efficacia potrebbero essere riviste in misura significativa.



- **Post Authorisation Safety Study (PASS):** uno studio di sicurezza post-autorizzazione relativo a un prodotto medicinale autorizzato, volto a identificare, caratterizzare, quantificare un rischio di sicurezza, confermare il profilo di sicurezza del prodotto medicinale o misurare l'efficacia delle misure di gestione del rischio. Questo tipo di studi, come anche il PAES, per definizione non può essere classificato come no profit.
- **Promotore:** una persona, società, istituzione oppure un organismo che si assume la responsabilità di avviare e gestire lo studio clinico, curandone altresì il relativo finanziamento.
- **Protocollo:** un documento in cui sono descritti gli obiettivi, il disegno, la metodologia, gli aspetti statistici e l'organizzazione dello studio. Il termine «protocollo» comprende le versioni successive e le modifiche del protocollo stesso.
- **Reazione Avversa:** un effetto nocivo e non voluto conseguente non solo all'uso autorizzato di un medicinale alle normali condizioni di impiego, ma anche agli errori terapeutici e agli usi non conformi alle indicazioni autorizzate, incluso l'abuso, uso off label, abuso, overdose, errore terapeutico, esposizione per motivi professionali.
- **Registro:** strumento di raccolta dati.
- **Registro degli Studi Osservazionali (RSO):** strumento di gestione previsto dalla normativa vigente per la notifica di tutti gli studi osservazionali farmacologici ad AIFA.
- **Soggetto:** una persona che partecipa ad uno studio clinico.
- **Sperimentatore:** una persona responsabile della conduzione di uno studio clinico.
- **Studio clinico:** qualsiasi indagine effettuata in relazione a soggetti umani volta a: a) scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici o altri effetti farmacodinamici di uno o più medicinali; b) identificare eventuali reazioni avverse di uno o più medicinali; oppure c) studiare l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione di uno o più medicinali, al fine di accertare la sicurezza e/o l'efficacia di tali medicinali.
- **Studio farmacogenetico e farmacogenomico:** studio che analizza le modifiche genetiche potenzialmente associate alle patologie e loro decorso, nonché alla risposta ad eventuali terapie. Tali studi richiedono l'utilizzo di campioni biologici.
- **Studio non a scopo commerciale:** studio non commerciale, non a fini di lucro, che risponda ai requisiti previsti dal D.M. 30 novembre 2021, art. 1, c.2.
- **Studio osservazionale:** studio clinico nel quale l'esposizione del paziente ad una particolare strategia terapeutica non è decisa a priori dal protocollo di studio, ma rientra nella pratica clinica corrente e la prescrizione del trattamento è chiaramente separata dalla decisione di includere il paziente nello studio. Se la strategia terapeutica prevede l'utilizzo di medicinali prescritti secondo l'indicazione terapeutica autorizzata e in base della normale pratica clinica questi studi sono definiti "studi osservazionali farmacologici". Gli studi osservazionali, a seconda del momento in cui viene fatta la rilevazione dei dati rispetto a quanto si verifica nella realtà, possono essere retrospettivi (lo studio analizza eventi già avvenuti), trasversali (rilevazione dei dati ed evento di interesse sono contestuali), prospettici (lo studio osserva gli eventi di interesse nel tempo, man mano che questi si verificano).

1. Premessa

Le sperimentazioni cliniche sono regolate da normative e linee guida, finalizzate in particolare a tutelare i soggetti coinvolti nelle sperimentazioni cliniche di tipo interventistico, fornendo linee generali per il percorso autorizzativo e la conduzione delle sperimentazioni stesse. Tale settore è regolamentato in Europa dal Regolamento (UE) n. 536/2014, che abroga la Direttiva 2001/20/CE. La normativa nazionale italiana di adeguamento ai requisiti del Regolamento (UE) n. 536/2014 prevede inoltre disposizioni e normative specifiche sulla sperimentazione clinica e sugli studi osservazionali, siano essi profit che no profit e sui Comitati etici, ai quali è affidata l'emanazione del parere sulle ricerche biomediche, tra le quali rientrano anche gli studi osservazionali.



In considerazione del diverso contesto normativo e regolatorio tra sperimentazioni cliniche e studi osservazionali è richiesta particolare cautela nella classificazione degli studi clinici, al fine di evitare che una sperimentazione sia erroneamente classificata come uno studio osservazionale e viceversa. A tal proposito, va ricordato che il Regolamento (UE) n. 536/2014 art. 2, comma 2, punto 4 definisce studio clinico non interventistico uno “studio clinico diverso da una sperimentazione clinica”.

Va altresì ricordato che tali studi differiscono dalle sperimentazioni cliniche a basso livello di intervento, ovvero le sperimentazioni cliniche in cui:

- a) i medicinali sperimentali, ad esclusione dei placebo, sono autorizzati;
- b) in base al protocollo della sperimentazione clinica:
 - i) i medicinali sperimentali sono utilizzati in conformità alle condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio; o
 - ii) l'impiego di medicinali sperimentali è basato su elementi di evidenza scientifica e supportato da pubblicazioni scientifiche sulla sicurezza e l'efficacia di tali medicinali sperimentali in uno qualsiasi degli Stati membri interessati;
- c) le procedure diagnostiche o di monitoraggio aggiuntive pongono solo rischi o oneri aggiuntivi minimi per la sicurezza dei soggetti rispetto alla normale pratica clinica in qualsiasi Stato membro interessato.

Gli studi osservazionali farmacologici rivestono particolare importanza per la valutazione del profilo di sicurezza nelle normali condizioni di uso e su grandi numeri di soggetti, per approfondimenti sull'efficacia in condizioni di *real life*, sull'uso dei farmaci, per la verifica dell'appropriatezza prescrittiva e per valutazioni di tipo farmaco-economico. Inoltre, la normativa europea in materia di farmacovigilanza prevede la possibilità che studi osservazionali (studi post-autorizzativi sulla sicurezza, PASS - studi post autorizzativi sull'efficacia PAES) vengano richiesti come obbligo a cui ottemperare nell'ambito dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

L'evoluzione tecnologica e la disponibilità di strumenti digitali insieme ad analisi dei dati sempre più efficienti hanno reso ancora più rilevanti le opportunità di avanzamento nelle conoscenze in ambito biomedico grazie all'implementazione di studi osservazionali, sia prospettici, sia retrospettivi.

Gli studi osservazionali, che possono essere promossi sia da organizzazioni a scopo di lucro che non, per le loro caratteristiche non comportano rischi aggiuntivi dovuti a trattamenti e/o interventi sperimentali, in quanto vengono eseguiti secondo la pratica clinica corrente e ai soggetti coinvolti sono offerte le migliori condizioni di assistenza clinica e monitoraggio secondo pratica corrente. Di conseguenza, le procedure e relativa metodologia applicate sono differenti rispetto a quanto previsto negli studi clinici sperimentali.

2. Ambito di applicazione

La presente Linea Guida si applica a tutte le categorie di studi osservazionali farmacologici e ha lo scopo di fornire indicazioni sul corretto inquadramento di tali studi clinici e sugli aspetti da prendere in particolare considerazione nelle rispettive attività regolatorie di valutazione e conduzione. Può tuttavia essere presa quale riferimento anche nelle attività di valutazione degli studi osservazionali non farmacologici, in considerazione dell'analogia impostazione metodologica applicata. La Linea Guida non entra nel merito delle specifiche metodologie e relativi disegni di studio osservazionale.

È fatto obbligo di registrazione degli studi oggetto del presente provvedimento nel Registro degli Studi Osservazionali (RSO) per la presa in carico da parte del Comitato etico, fatte salve le deroghe di seguito riportate.



Questa Linea Guida non si applica alle seguenti categorie:

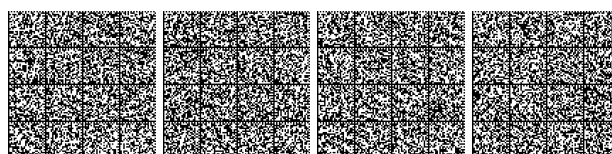
- Raccolte di dati, incluse le tesi di laurea, che non abbiano una impostazione metodologica tale da farle ricadere sotto la definizione di studio clinico;
- Analisi di dati clinici svolta nell'ambito di strutture e istituzioni a fini amministrativi di valutazione, gestione e controllo;
- Raccolte e analisi di dati su aspetti organizzativi, strutturali e gestionali di organizzazioni sanitarie, quando l'unità statistica non è il singolo soggetto;
- Analisi di dati da registri di natura amministrativa, svolte a fini comunque di natura amministrativa, economica e gestionale;
- Analisi secondarie a fini amministrativi, svolte esclusivamente su dati raccolti in database amministrativi di enti pubblici, qualora sussistano le seguenti condizioni:
 1. il database sia istituito da una norma specifica che ne descriva le finalità e l'uso primario di natura amministrativo-economica nell'ambito della tutela della salute pubblica;
 2. il set di dati raccolto nel database sia elencato nella norma istitutiva o tramite apposite disposizioni emanate dall'ente pubblico che ne è titolare;
 3. l'uso del dato per finalità statistiche sia previsto dal provvedimento istitutivo del flusso informatico del database amministrativo;
 4. la raccolta del dato sia effettuata per le finalità primarie di natura amministrativa;
 5. i dati siano anonimizzati o pseudonimizzati.
- *Case reports* e *case series* (numerosità campionaria orientativamente 3-5 pazienti al massimo) che non hanno un'impostazione metodologica tale da farle ricadere sotto la definizione di studio clinico;
- Studi di farmacogenetica e/o farmacogenomica su test non previsti nella comune pratica clinica per la patologia in studio;
- Registro, in quanto strumento volto alla raccolta sistematica e continua di dati senza un *endpoint* definito. Per studi che derivano da registri e da raccolte di dati di *real life*, con impostazione metodologica di studio osservazionale, è necessaria la valutazione del Comitato etico.

3. Classificazione degli studi clinici

Al fine di facilitare la classificazione di uno studio clinico, il "*QUESTIONS & ANSWERS Document – Regulation 536/2014*", redatto dalla Commissione Europea con gli esperti degli Stati Membri e pubblicato in EudraLex Vol. 10, sezione "*Set of documents applicable to clinical trials authorised under REGULATION (EU) NO 536/2014*", definisce un algoritmo per stabilire se uno studio sia osservazionale o interventistico.

Nel rispetto di tale algoritmo, per poter essere classificati come osservazionali, gli studi riguardanti un farmaco devono soddisfare le seguenti condizioni:

1. il farmaco deve essere prescritto e somministrato nelle condizioni d'uso autorizzate all'immissione in commercio in Italia (fatta eccezione per i casi descritti nel paragrafo 5.1 per studi retrospettivi relativi ad usi non autorizzati)
2. la prescrizione del farmaco in esame è parte della normale pratica clinica;
3. la decisione di prescrivere il farmaco al singolo paziente deve essere antecedente e del tutto indipendente da quella di includere il soggetto stesso nello studio;
4. le procedure diagnostiche e valutative devono corrispondere alla pratica clinica corrente, senza comportare carichi aggiuntivi per i pazienti a seguito della partecipazione allo studio e senza ulteriore carico per il SSN conseguente allo svolgimento dello stesso.



Tra le procedure diagnostiche e valutative assimilabili alla pratica clinica corrente rientrano anche:

- le visite di *follow up*, purché sostanzialmente corrispondenti alla pratica clinica corrente o a quanto prescritto da linee guida nazionali e/o internazionali in materia di *follow up* per la specifica condizione clinica. Tali visite non devono prevedere un onere aggiuntivo per il SSN;
- la somministrazione di questionari, interviste, diari, indagini economico-sanitarie e farmaco-economiche, valutazioni soggettive da parte del soggetto sul proprio stato di salute, scale di valutazione ed esami di laboratorio necessari per comprendere meglio la patologia in studio il cui uso sia giustificato dal razionale dello studio e la cui intensità sia proporzionale rispetto alla normale pratica clinica;
- eventuali analisi ed esami aggiuntivi coerenti con quelli previsti nella normale pratica clinica per frequenza e tipologia e che non costituiscono un aggravio o un disagio per il paziente;
- procedure previste da obblighi regolatori (es. studi PAES/PASS).

Le procedure elencate non prevedono oneri aggiuntivi per il SSN.

Le estensioni di *follow up* delle sperimentazioni cliniche non rientrano nella definizione di “studio osservazionale”. È tuttavia possibile applicare una raccolta di dati basata su una impostazione metodologica di tipo osservazionale alla popolazione di pazienti partecipanti ad una sperimentazione clinica che sia già conclusa avendo raggiunto l'*end of trial* predefinito nel protocollo.

4. Tipologie di disegno di studio

Lo studio osservazionale non prevede procedure di randomizzazione e le strategie terapeutiche applicate devono rientrare nella normale pratica clinica e sono stabilite prima dell'inclusione dei pazienti nello studio, indipendentemente da questo.

Lo studio osservazionale può avere un disegno prospettico, retrospettivo, bidirezionale, trasversale (ricognizione in tempo reale di dati di prevalenza).

Lo studio prospettico prevede una raccolta prospettica di dati su pazienti che rientrano nelle caratteristiche della popolazione, indicazione e strategia terapeutica come descritti nel protocollo di studio.

Lo studio retrospettivo è disegnato in modo da raccogliere ed elaborare i dati relativi a pazienti già sottoposti ad una strategia terapeutica, mediante raccolta ed analisi secondaria dei relativi dati clinici.

Nello studio bidirezionale si applicano entrambi i disegni precedenti.

Lo studio trasversale è riferito all'osservazione puntuale del dato in un momento preciso (studio di prevalenza) in cui le informazioni sono generate con un'unica osservazione al tempo di avvio allo studio.

Come principio generale, ai fini della corretta classificazione degli studi e successive attività di validazione e valutazione, è indispensabile che AIFA riceva sempre una notifica per ciascuno studio tramite il Registro degli Studi Osservazionali (RSO) e il Comitato etico incaricato della valutazione riceva formale richiesta di valutazione, a seconda della tipologia di studio, al fine della verifica:

- della effettiva natura osservazionale dello studio;
- dell'eticità e scientificità della ricerca e il rigore metodologico del protocollo di studio;
- del rispetto dei partecipanti alla ricerca per quanto concerne le informazioni sullo studio e la tutela della *privacy* ai sensi del GDPR;
- della trasparenza delle sponsorizzazioni e i relativi aspetti economici della proprietà dei dati e la trasparenza dei risultati;
- degli eventuali costi sostenuti per la conduzione e gestione dello studio, affinché alcun costo aggiuntivo gravi sui fondi del Servizio Sanitario Nazionale;



- della conformità del protocollo presentato con quello richiesto ed approvato dalle Autorità competenti nel caso di studi Post Authorisation Safety Study (PASS) o Post Authorisation Efficacy Study (PAES) richiesti da EMA o dall'AIFA;
- della qualifica e della Dichiarazione di interessi (DoI) dello sperimentatore.

5. Altre tipologie di studi osservazionali

5.1 Studi retrospettivi relativi ad usi non autorizzati

Rientrano in questa tipologia:

- studi osservazionali retrospettivi, per la valutazione *a posteriori* di farmaci autorizzati al commercio usati in indicazioni non autorizzate (ad es. usi off-label ai sensi della Legge 648/96).
- studi osservazionali retrospettivi, per la valutazione *a posteriori* di dati raccolti per farmaci non ancora in commercio o usati in indicazioni non autorizzate. (ad es. usi compassionevoli).

Per poter essere considerati osservazionali i suddetti studi devono soddisfare tutte le seguenti condizioni:

- il farmaco (o associazione di farmaci) oggetto di studio non è stato prescritto nell'ambito delle condizioni autorizzate per l'immissione in commercio in Italia;
- lo studio ha solo direzionalità retrospettiva e deve essere finalizzato alla raccolta dati dei pazienti che hanno assunto il farmaco in accordo all'uso precedentemente descritto;
- la firma del consenso informato sottoscritto dal paziente per l'utilizzo del farmaco è antecedente alla data di presentazione dello studio osservazionale proposto;
- la decisione di prescrivere il farmaco al singolo soggetto è stata fatta in maniera del tutto indipendente da quella di includere il soggetto stesso nello studio;
- non sono previste procedure diagnostiche e valutative al di fuori della normale pratica clinica corrente ai fini dello studio proposto, essendo lo studio costituito dalla raccolta di dati relativa ad usi retrospettivi del farmaco.
- il paziente abbia anche firmato un consenso per la raccolta dei dati relativi all'utilizzo del farmaco o il ricercatore dimostri di aver impiegato tutti gli sforzi possibili per raccogliere tale consenso.

Particolare attenzione dovrà essere prestata dai Comitati etici alla verifica che le condizioni sopra elencate siano soddisfatte per classificare come osservazionale tale tipologia di studi, al fine di evitare che tale approccio metodologico venga applicato per mascherare situazioni che sono invece riconducibili all'ambito delle vere e proprie sperimentazioni cliniche. In tali casi si invitano i Comitati etici a segnalare il caso all'AIFA, attraverso le modalità indicate dall'Agenzia.

Le indicazioni non autorizzate non possono essere oggetto di studi osservazionali farmacologici prospettici, non potendo essere classificate quale normale pratica clinica, ma possono essere oggetto di sperimentazioni cliniche a basso livello di intervento, rientrando infatti in tale definizione come da Regolamento (UE) n. 536/2014.

5.2 Studi di farmacogenetica e farmacogenomica

Rientrano in questa definizione gli studi di farmacogenetica e farmacogenomica puramente osservazionali, che prevedono lo svolgimento di analisi per valutazioni di farmacogenetica/genomica su campioni biologici raccolti nell'ambito dei prelievi eseguiti in accordo alla normale pratica clinica.

Tali studi non possono essere considerati osservazionali nei casi in cui la scelta del farmaco o la strategia terapeutica e di monitoraggio clinico siano decise sulla base dell'esito del test farmaco-genetico.



Gli studi potranno avere disegno prospettico o retrospettivo.

5.3 Registri

I registri non sono da considerare studi osservazionali poiché rappresentano uno strumento di raccolta dati. Tuttavia, qualora vengano effettuate analisi sulla base di dati raccolti in registri che abbiano come obiettivo i farmaci usati dai soggetti, in accordo ad un protocollo di studio i cui obiettivi e disegno siano definiti in modo chiaro e coerente e le cui procedure rispecchino la presente Linea Guida, tale studio rientra nella definizione di studio osservazionale. In questa categoria ricadono anche gli studi basati sull'uso secondario dei dati contenuti in registri di normale pratica clinica e secondo indicazioni autorizzate.

Di norma gli studi su dati raccolti in registri sono di natura retrospettiva, ma il registro può anche supportare lo svolgimento di uno studio farmacologico prospettico. Ai fini del disegno e dello svolgimento di studi basati su registri si raccomanda di consultare le *Guideline on registry-based studies* del CHMP¹.

Viene definito registro di paziente (*patient registry*) quando il disegno del registro permette la raccolta di dati nei soggetti di una popolazione su una specifica patologia, condizione o esposizione. I registri di pazienti vengono distinti in registri di patologia (*disease registries*) quando il focus della raccolta dati è una particolare patologia o condizione clinica e registri di prodotto (*product registries*) quando il focus è uno specifico trattamento.

L'uso dei dati derivanti dal registro ai fini di ricerca è primario quando la raccolta delle informazioni ha come obiettivo lo sviluppo di uno studio clinico, invece è secondario quando, indipendentemente dallo scopo del registro, i dati in esso registrati possono essere utilizzati successivamente nell'ambito di uno studio osservazionale retrospettivo.

In entrambi i casi, qualora obiettivi e disegno di uno studio basato sui dati di registro rispecchino le definizioni di studio osservazionale riportate nella presente Linea Guida, si applicheranno tutte le disposizioni qui previste.

5.4 Raccolte dati on-line che non prevedono il diretto coinvolgimento di personale medico qualificato

Possono essere considerati studi osservazionali anche gli studi che prevedono la raccolta di dati relativi a terapie farmacologiche tramite piattaforme on-line, *wearables* o altri dispositivi, qualora vengano effettuate analisi sulla base di dati che abbiano come obiettivo i farmaci usati dai soggetti, in accordo ad un protocollo di studio i cui obiettivi e disegno siano definiti in modo chiaro e coerente e le cui procedure rispecchino la presente Linea Guida.

6. Protocollo

Ogni studio osservazionale deve fondarsi su un protocollo nel quale devono essere chiaramente valutabili i seguenti aspetti:

- ipotesi della ricerca
- definizione degli obiettivi primari e secondari;
- risultati attesi;
- tipologia di studio osservazionale;
- scelta della dimensione campionaria;
- informazioni che saranno raccolte;
- eventuale coinvolgimento della struttura e/o degli operatori sanitari;
- risorse richieste e fonte del finanziamento;

¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-registry-based-studies_en.pdf-0



- modalità di partecipazione;
- informazioni rivolte al soggetto, inclusa l'autorizzazione da parte del soggetto all'utilizzo dei propri dati, esclusivamente ai fini indicati dal protocollo e nel rispetto della normativa vigente sulla *privacy*;
- modalità di pubblicazione dei dati.

6.1 Modifiche al protocollo

Eventuali modifiche ad uno studio osservazionale dovranno essere sottoposte alla formale valutazione del Comitato etico qualora comportino una modifica sostanziale al disegno di studio.

È compito e responsabilità del Promotore valutare se una modifica sia da ritenersi sostanziale.

Le modifiche al protocollo inizialmente presentato dovranno essere inviate al Comitato etico che ha approvato lo studio. In particolare, per le modifiche sostanziali al protocollo di studi PAES/PASS richiesti da EMA o AIFA, il Comitato etico dovrà verificare che la modifica apportata sia conforme a quanto richiesto e preventivamente approvato dalle Autorità Competenti e l'avvenuta eventuale relativa trasmissione alle Autorità Competenti, ove richiesta.

7. Segnalazioni di Reazioni Avverse

Le reazioni avverse dovranno essere segnalate in accordo alle modalità previste per la farmacovigilanza post-marketing come dalle vigenti *"Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI"*² e alle disposizioni del D.M. 30 aprile 2015. Tuttavia, onde evitare un doppio *reporting*, si suggerisce di stabilire a priori nel protocollo di ogni singolo studio, chi, tra promotore e sperimentatore, dovrà farsi carico del *reporting* per ogni singola reazione avversa. In caso di valutazione discordanti tra sperimentatore e promotore, in relazione alla gravità o correlazione della reazione avversa con il medicinale oggetto dello studio clinico, il promotore non potrà apportare alcuna modifica senza il consenso dello sperimentatore.

8. Siti presso i quali si effettuano gli studi

Gli studi osservazionali possono essere condotti presso le strutture sanitarie pubbliche (o ad esse equiparate), università, strutture sanitarie private, studi di Medici di Medicina Generale e/o Pediatri di Libera Scelta o medici che svolgono attività libero-professionale, facendo riferimento per le notifiche e/o richieste di approvazione al Comitato etico, che deve essere individuato dal Promotore.

Per tutte le altre strutture sanitarie non esplicitamente previste al punto sopra (ad es. farmacie territoriali, altre strutture sanitarie, ovvero raccolta di dati tramite dispositivi digitali in modalità decentrata) la conduzione di uno studio osservazionale farmacologico sarà valutata dal Comitato etico e, se del caso, dall'AIFA, con particolare riferimento agli studi PASS/PAES, per verificare l'adeguatezza del personale e delle strutture che si intende coinvolgere sulla base del protocollo proposto.

In particolare, il coinvolgimento di strutture diverse da quelle sopra citate sarà ritenuto accettabile solo se preventivamente approvato dalle Autorità Competenti per gli studi condotti dopo la commercializzazione che siano stati richiesti dalle tali Autorità (studi PAES - PASS richiesti da EMA o da AIFA).

Nel caso di coinvolgimento di centri privati nella conduzione di studi osservazionali farmacologici, non è necessario che gli stessi siano riconosciuti idonei ai sensi del D.M. 19 marzo 1998, applicabile infatti alla sola sperimentazione clinica interventistica.

² https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vi-collection-management-and-submission-reports-suspected-adverse-reactions-medicinal-products-rev-2_en.pdf



Al fine di condurre gli studi oggetto del presente provvedimento, non è necessario che i Medici di Medicina Generale e Pediatri di Libera Scelta siano iscritti negli appositi registri previsti dal D.M. 10 maggio 2001 "Sperimentazione Clinica controllata in medicina generale e pediatria di libera scelta"³.

Anche gli studi clinici che prevedano una raccolta di dati senza il coinvolgimento diretto di personale medico qualificato (per esempio mediante modalità *on-line*) dovranno essere preventivamente valutati dal Comitato etico, in merito alla fattibilità, con particolare riferimento alla metodologia utilizzata in materia di rispetto delle norme sulla *privacy* relative all'uso dei dati del paziente. Inoltre, per tali studi dovrà comunque essere prevista l'acquisizione di un consenso al trattamento dei dati scritto, datato e firmato dal paziente, il cui contenuto sia stato oggetto di verifica di un Comitato etico. Anche in questi casi dovrà essere individuato dal Promotore il Comitato etico unico sul territorio italiano a cui presentare la documentazione relativa allo studio.

9. Aspetti economici

Gli eventuali compensi previsti per lo staff di ricerca coinvolto devono essere notificati al Comitato etico insieme alla documentazione dello studio, ai fini della relativa valutazione.

L'erogazione delle somme deve sempre avvenire per il tramite dell'Ente di appartenenza. È importante che tali compensi siano commisurati all'effettivo impegno richiesto alla struttura e comunque di valore tale da non influenzare l'operato del personale coinvolto.

In caso di studi osservazionali senza scopo di lucro, è responsabilità del Comitato etico verificare per gli studi promossi da operatori sanitari o strutture del SSN, da società scientifiche e/o istituti e associazioni senza fini di lucro, per quel che riguarda l'ideazione e la gestione complessiva delle ricerche e dei loro risultati (eventualmente chiedendo documentazione supplementare) la effettiva indipendenza da Promotori commerciali, anche in caso di finanziamento da parte di terzi.

10. Copertura assicurativa

Data la natura osservazionale degli studi proposti, non sono necessarie polizze assicurative aggiuntive rispetto a quelle già previste per la normale pratica clinica.

11. Consenso al trattamento dei dati personali

Il consenso informato per gli studi osservazionali farmacologici è semplificato rispetto al modello applicabile alle sperimentazioni cliniche, poiché il trattamento si effettua in base alla normale pratica clinica, è comunque obbligatoria la sezione relativa al consenso al trattamento dei dati personali. Laddove uno studio farmacologico prospettico preveda le procedure diagnostiche e valutative descritte nel paragrafo 3, il consenso deve fornire al paziente informazioni in tal senso. Il paziente deve inoltre ricevere chiara informazione sulla possibilità di ritirare il consenso in qualsiasi momento. I dati raccolti fino al momento del ritiro del consenso potranno essere tuttavia mantenuti dal Promotore.

In considerazione della classificazione degli studi elencati al paragrafo 3, particolare attenzione dovrà essere prestata da parte dei Comitati etici affinché il protocollo di studio risponda ai requisiti stabiliti nel presente provvedimento e il consenso informato all'uso del medicinale o all'utilizzo dei campioni biologici a scopo di ulteriore ricerca o all'utilizzo secondario dei dati sia stato acquisito precedentemente alla presentazione dello studio.

In caso di modifiche sostanziali che richiedano l'aggiornamento del consenso informato, si applicano gli stessi criteri dell'acquisizione iniziale, con valutazione da parte del comitato etico.

³ https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/Decreto_Ministeriale_10maggio2001.pdf



12. Pubblicazione dei risultati

In fase di presentazione dello studio deve essere esplicitato e descritto l'impegno da parte del Promotore alla stesura di un rapporto finale e a rendere pubblici i risultati al termine della ricerca, anche in caso di risultati negativi, nei tempi previsti nel presente provvedimento al paragrafo 19.

13. Registro degli Studi Osservazionali

Gli studi di cui al presente provvedimento devono essere trasmessi al Registro degli Studi Osservazionali, già operante presso AIFA, attraverso le modalità indicate dall'Agenzia.

14. Istruzioni operative per i proponenti e i Comitati etici

Si riporta di seguito la documentazione che i proponenti devono allegare per la presentazione degli studi al Comitato etico:

- Dichiarazione sulla natura osservazionale dello studio (Appendice 1)
Tale dichiarazione deve essere compilata e presentata per tutti gli studi, indipendentemente dalla direzionalità e dal disegno di studio. La dichiarazione deve essere firmata dal Promotore o suo delegato e dallo Sperimentatore principale/coordinatore, come di seguito riportato:
 - Per studio promosso da azienda privata tale dichiarazione deve essere firmata dal rappresentante legale del Promotore o suo delegato e dallo Sperimentatore coordinatore (in caso di studio multicentrico) o dallo Sperimentatore principale (per studio monocentrico).
 - Per studio non promosso da azienda privata, tale dichiarazione sarà a firma dello Sperimentatore coordinatore (per studi multicentrici) o dallo Sperimentatore principale (per studio monocentrico). Lo Sperimentatore che firma la dichiarazione sulla natura osservazionale dello studio potrà essere individuato presso un centro clinico pubblico o privato.
- Cover letter in cui deve essere identificato il Comitato etico unico;
- Sinossi del protocollo;
- Protocollo;
- Nel caso di studi PAES - PASS richiesti da EMA o AIFA: dichiarazione di conformità del protocollo presentato alla versione approvata all'Autorità Competente richiedente;
- Elenco delle informazioni riguardanti la sede in cui si svolgerà lo studio, al fine di consentire eventuali accertamenti ispettivi;
- Lista dei centri partecipanti;
- CV e DoI degli sperimentatori principali/coordinatori di tutti i centri coinvolti nello studio;
- Eventuali costi aggiuntivi derivanti dalla conduzione dello studio (e relativa copertura);
- Identificazione delle fonti del finanziamento;
- Nota informativa al soggetto e modulo di consenso al trattamento dei dati personali (nei casi di studi che prevedano un rapporto diretto col soggetto);
- Descrizione delle procedure messe in atto per garantire la confidenzialità delle informazioni;
- Proposta di convenzione con riferimento anche agli aspetti finanziari (se previsti);
- Eventuali compensi previsti per gli sperimentatori coinvolti;
- Lettera informativa al medico curante (ove previsto);
- Descrizione delle modalità di reclutamento e relative modalità di acquisizione del consenso al trattamento dei dati per studi che non prevedano coinvolgimento diretto di uno sperimentatore (ad esempio, gli studi *on-line*, *survey*);
- Modulo sottomissione RSO.



15. Procedure generali per l'avvio degli studi osservazionali farmacologici

Per tutti gli studi osservazionali farmacologici prospettici, retrospettivi e bidirezionali, indipendentemente dal disegno, deve essere sempre richiesta la formale approvazione del Comitato etico unico, identificato dal Promotore fra uno dei Comitati etici territoriali o nazionali, che dovrà essere indicato nella *cover letter*. Nel caso di studio multicentrico, il Promotore dovrà individuare un unico Comitato etico, che avrà in carico la valutazione dello studio. Durante la fase di valutazione, in caso di osservazioni da parte del Comitato etico la tempistica viene sospesa per un periodo massimo pari a 30 giorni. Tale Comitato etico avrà il compito di rilasciare al Promotore il parere sullo studio per iscritto e mediante caricamento nel RSO, entro 45 giorni dalla data di presentazione di una domanda completa. Il parere sarà valido per tutti i centri nei quali sarà svolto lo studio.

In caso di studi osservazionali retrospettivi su usi non autorizzati deve essere posta particolare attenzione, in fase di valutazione, da parte del Comitato etico unico al fine di verificare che studi/usi di natura sperimentale possano essere stati erroneamente considerati e presentati come osservazionali.

Nel caso di parere unico negativo, il Promotore avrà la facoltà di rivedere il protocollo e ripresentarlo allo stesso Comitato etico. Nel caso di secondo parere negativo lo studio non potrà essere condotto in Italia.

Nel valutare il protocollo, il Comitato etico deve confermare la natura osservazionale dello studio proposto, l'eticità e scientificità della ricerca ed il rigore metodologico del protocollo di studio e il rispetto dei requisiti in materia di tutela dei dati. Il parere del Comitato etico dovrà essere espresso secondo il fac-simile riportato nell'Appendice 3.

16. Procedure generali per le modifiche allo studio

Le modifiche a studi osservazionali prospettici presentate dal Promotore come sostanziali, prima dell'implementazione, devono essere sottoposte alla formale valutazione del Comitato etico, il quale avrà il compito di rilasciare al Promotore il parere sulle modifiche entro 30 giorni dalla data di presentazione di una domanda completa. Il parere sarà valido per tutti i centri nei quali sarà svolto lo studio. In caso di osservazioni da parte del comitato etico in fase di valutazione, la tempistica viene sospesa per un periodo massimo pari a 30 giorni.

Nel caso di parere negativo, la modifica non potrà essere implementata.

Nelle more dell'aggiornamento del RSO, le modifiche sostanziali devono essere presentate al Comitato etico unico secondo le modalità indicate dallo stesso.

17. Conservazione dei documenti

I documenti relativi agli studi osservazionali devono essere conservati per un periodo minimo pari a 7 anni. A tal fine, si fa riferimento al Provvedimento del 18 luglio 2023 [9920977] del garante sulla Privacy, che ha ritenuto che per gli studi osservazionali farmacologici il periodo di conservazione di 7 anni desunto dall'art. 18 del D. Lgs. 6 novembre 2007, n. 200 sia congruo.

18. Ruolo di AIFA nell'avvio degli studi osservazionali farmacologici

Resta confermato l'obbligo di notifica di tutti gli studi osservazionali farmacologici, come individuati nella presente Linea Guida, ad AIFA, mediante il RSO, con le modalità indicate dall'Agenzia.

L'AIFA, ai sensi della legge 189/2012, in qualità di Autorità Competente rilascia formale autorizzazione/diniego sulle sperimentazioni cliniche interventistiche; pertanto, non è prevista una valutazione obbligatoria da parte dell'Agenzia sugli studi osservazionali farmacologici. Tuttavia, l'AIFA può entrare nel merito degli studi al presente provvedimento, laddove lo ritenga opportuno in base alla normativa vigente (es. PASS oppure disegno interventistico, ecc.) o nel caso in cui sia coinvolta dai Comitati



etici per studi sui quali gli stessi ravvisino particolari criticità o incongruità rispetto alla dichiarata natura osservazionale (con particolare riferimento agli studi prospettici e quelli relativi a usi retrospettivi non autorizzati del farmaco), fermo restando la responsabilità del Promotore nel dichiarare la natura osservazionale di uno studio e dei Comitati etici nella relativa valutazione.

Nel caso in cui il Comitato etico ritenga opportuna la consultazione dell'AIFA dovrà essere inviata una esplicita richiesta di parere secondo le modalità indicate a tal fine dall'AIFA.

19. Avvio, conclusione e risultati degli studi osservazionali

L'avvio dello studio osservazionale in ciascun centro è successivo alla stipula di una convenzione amministrativa da parte del Rappresentante legale del centro, o di un suo delegato.

I Comitati etici territoriali e nazionali possono applicare una tariffa per gli studi osservazionali profit. Tale tariffa deve essere pubblicata sul sito istituzionale del Comitato etico.

La comunicazione di avvio dello studio (nel primo centro) e conclusione dello studio in Italia devono essere trasmessi al RSO entro 30 giorni dall'apertura /chiusura dello studio.

Un riassunto dei risultati dello studio deve essere inviato al RSO entro 12 mesi dalla conclusione (per studi nazionali e multinazionali). Per quanto riguarda in particolare gli studi osservazionali richiesti dalle Autorità Competente in materia di farmacovigilanza si rimanda in particolare alle disposizioni del D.M. 30 aprile 2015⁴. Si precisa che per gli aspetti non specificatamente descritti dalla presente Linea Guida si intendono applicabili le regole previste per le sperimentazioni cliniche.

⁴ https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/D.M._30_aprile+2015_0.pdf/70ec47bc-6f98-cc83-8c2d-2eb0aecea018?t=1561822310856



APPENDICI

APPENDICE 1

DICHIARAZIONE SULLA NATURA OSSERVAZIONALE DELLO STUDIO

Promotore

(denominazione e sede)

Responsabile legale del Promotore (o suo delegato)

(nome e cognome)

Centro clinico coordinatore

(denominazione strutture e sede)

Io sottoscritto in qualità di Promotore dello studio

Titolo studio

Codice

DICHIARO CHE

1. Il (i) farmaco (i) è (sono) prescritto (i) nelle indicazioni d'uso autorizzate all'immissione in commercio in Italia;
2. La prescrizione del(i) farmaco (i) è parte della normale pratica clinica;
3. La decisione di prescrivere il farmaco al singolo soggetto è del tutto indipendente da quella di includere il soggetto stesso nello studio (ove applicabile);
4. Le procedure diagnostiche corrispondono alla pratica clinica corrente, senza comportare carichi aggiuntivi per i pazienti a seguito della partecipazione allo studio e senza ulteriore carico per il SSN conseguente allo svolgimento dello stesso.

Per considerare uno studio di tipo osservazionale devono essere rispettate congiuntamente tutte e 4 (quattro) le condizioni sopra riportate.

Data

Firma Promotore (o suo delegato)

Firma Sperimentatore coordinatore/~~coordinatore scientifico~~ principale



APPENDICE 2

DICHIARAZIONE SULLA NATURA OSSERVAZIONALE DELLO STUDIO RETROSPETTIVO RELATIVO AD USI NON AUTORIZZATI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Promotore

(denominazione e sede)

Responsabile legale del Promotore (o suo delegato)

(nome e cognome)

Centro clinico coordinatore

(denominazione strutture e sede)

Io sottoscritto in qualità di Promotore dello studio

Titolo studio

Codice

DICHIARO CHE

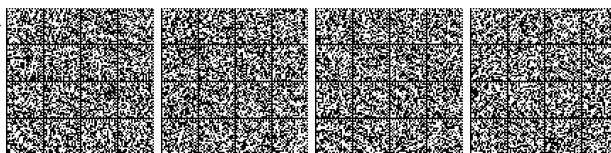
1. Il (i) farmaco (i) oggetto di studio non è(sono) stato(i) prescritto(I) nell'ambito delle condizioni autorizzate per l'immissione in commercio in Italia (ad esempio utilizzo secondo quanto previsto dalla Legge 648/1996, dal D.M. 7/09/2017 e dalla Legge 94/1998 (specificare l'uso_____)).
2. Lo studio ha solo direzionalità retrospettiva ed è finalizzato alla raccolta dati dei pazienti che hanno assunto il farmaco in accordo all'uso precedentemente descritto.
3. La firma del consenso informato sottoscritto dal paziente per l'utilizzo del farmaco è antecedente alla presentazione dello studio osservazionale proposto.
4. La decisione di prescrivere il farmaco al singolo soggetto è stata fatta in maniera del tutto indipendente da quella di includere il soggetto stesso nello studio.
5. Non sono previste procedure diagnostiche e valutative al di fuori della normale pratica clinica corrente ai fini dello studio proposto, trattandosi di una raccolta dati relativa ad usi retrospettivi del farmaco.

Per considerare uno studio di tipo osservazionale devono essere rispettate congiuntamente tutte e 5 le condizioni sopra riportate.

Data

Firma Promotore (o suo delegato)

Firma Sperimentatore coordinatore/ principale



APPENDICE 3

FAC-SIMILE MODELLO DI PARERE DEL COMITATO ETICO (su carta intestata del CE)

Promotore	
Titolo Studio	
Codice Protocollo	

In riferimento alla richiesta di autorizzazione dello studio in oggetto, si trasmettono le decisioni del Comitato Etico riunitosi in data _____.

Il Comitato Etico
in osservanza a quanto previsto dalla legislazione vigente in materia di
studi osservazionali farmacologici
ha esaminato la richiesta in oggetto, ed in particolare la seguente documentazione:

Elenco Documentazione:

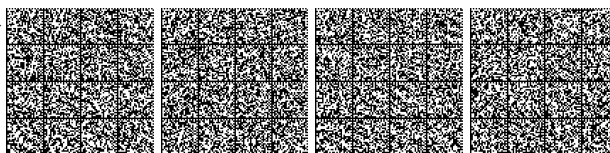
- **NOME DOCUMENTO – Versione XX del GG/MM/AAAA**
-
-

Data arrivo documentazione completa: _____

IL CE HA ESPRESSO IL SEGUENTE PARERE:

☐ **Approvato** ☐ **Non Approvato** ☐ **Approvato a condizione** ☐ **Sospeso in attesa di Chiarimenti**

Note/richieste:



Il Parere è valido per i seguenti Centri Clinici:

Nome Centro	Nome Unità Operativa	Nome Sperimentatore

Elenco Componenti del Comitato Etico presenti alla discussione:

- **NOME E COGNOME** – *figura ricoperta all'interno del CET/CEN (es. Clinico esperto in materia di sperimentazione clinica, Medico di Medicina Generale Territoriale, etc.)*
- ...

Elenco Componenti del Comitato Etico assenti:

- **NOME E COGNOME** – *figura ricoperta all'interno del CET/CEN (es. Clinico esperto in materia di sperimentazione clinica, Medico di Medicina Generale Territoriale, etc.)*
- ...

I sopraindicati componenti del Comitato Etico dichiarano di astenersi dal pronunciarsi su quegli studi per i quali possa sussistere un conflitto di interessi di tipo diretto o indiretto.

Si ricorda al Promotore

- La necessità di comunicare l'avvio dello studio e conclusione dello studio in Italia attraverso l'RSO entro 30 giorni dall'apertura /chiusura dello studio.
- La necessità di provvedere alla stesura di un rapporto finale e di rendere pubblici i risultati a termine della ricerca, anche in caso di risultati negativi, entro 12 mesi dalla conclusione dello studio.

Luogo e Data

*Firma digitale Presidente del CET/CEN o
delegato della Segreteria*

