

Documento Programmatico sulla Ricerca Osservazionale

redatto da

**Centro di Ricerca Interateneo in Healthcare Research &
Pharmacoepidemiology**

**Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti
(FADOI)**

Istituto Superiore di Sanità (ISS)

Società Italiana di Farmacologia (SIF)

Società Italiana di Medicina Farmaceutica (SIMEF)

e approvato da

Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica (AIEOP)

Società Italiana di Statistica Medica ed Epidemiologia Clinica (SISMEC)

**Società Italiana per Studi di Economia ed Etica sul Farmaco e sugli
interventi Terapeutici (SIFEIT)**

Gruppo Italiano Data Manager (GIDM)

(altre Società/Istituzioni in fase di adesione)

03 Settembre 2019 (versione 1.3)

Autori del Testo

1. Antonietta Caputo, SIMeF
2. Sara Cazzaniga, SIMeF
3. Giovanni Corrao, Università Milano Bicocca, Centro di Ricerca Interateneo in
Healthcare Research & Pharmacoepidemiology
4. Silvia Ferrara, SIMeF
5. Giovanni Fiori, SIMeF
6. Gualberto Gussoni, FADOI
7. Valeria Lovato, SIMeF
8. Francesca Mastromauro, SIMeF
9. Alessandro Mugelli, SIF
10. Carlo Petrini, ISS

INTRODUZIONE

Per prendere decisioni gli operatori sanitari, i pazienti, le agenzie regolatorie e i policy makers necessitano delle migliori evidenze disponibili su un dato problema clinico. Tali evidenze possono provenire da revisioni sistematiche della letteratura, da studi clinici controllati e randomizzati (Studi Sperimentali) ma anche da ricerche osservazionali, che permettono di contribuire a generare la cosiddetta Real World Evidence (RWE), l'evidenza derivata dall'osservazione dei fenomeni clinici nella pratica clinica reale.

Sebbene gli studi sperimentali siano indiscutibilmente lo strumento d'elezione per dimostrare l'efficacia comparativa di una determinata tecnologia sanitaria (farmaco, dispositivo medico, procedura chirurgica, etc.) anche gli studi osservazionali possono fornire importanti informazioni complementari e supplementari a quelle ottenute con metodi sperimentali.

Gli studi osservazionali possono infatti essere usati per valutare la generalizzabilità delle evidenze derivanti dagli studi registrativi nel mondo reale, ovvero in popolazioni più ampie, diverse (ad esempio più fragili, complesse o rare) o comunque meno selezionate e più eterogenee, osservate per più lunghi periodi di tempo, per approfondire l'uso (compresa l'appropriatezza clinica), la sicurezza, l'efficacia (effectiveness) e il profilo costo-efficacia (cost-effectiveness) di una tecnologia sanitaria o dei percorsi diagnostico-terapeutici sperimentati dai pazienti.

Obiettivo del Documento Programmatico

L'obiettivo di questo documento è quello di contribuire a garantire la qualità scientifica ed etica della ricerca osservazionale tramite la revisione del percorso autorizzativo attuale, con specifico riferimento alle valutazioni introdotte dall'AIFA per gli studi osservazionali sui farmaci, **ampliandone però l'applicazione a tutte le tipologie di studi osservazionali conducibili in ambito sanitario ed epidemiologico.**

La normativa italiana è infatti del tutto lacunosa nel disciplinare fattispecie di ricerca in ambito osservazionale che non riguardino i farmaci (esempio: studi osservazionali su dispositivi medici, integratori alimentari/alimenti a fini medici speciali, procedure chirurgiche, studi su campioni biologici e su dati genetici, ecc.) e si rivela del tutto inadeguata per regolamentare i nuovi sviluppi della ricerca osservazionale che si basano anche su fonti di dati complesse, quali ad esempio la raccolta diretta di dati dai pazienti tramite dispositivi elettronici e strumenti di social networking.

Campo di Applicazione

Studi promossi da organizzazioni pubbliche o private e condotti con metodologia osservazionale su popolazioni umane costituite da soggetti sani o ammalati aventi come area di indagine e valutazione:

- malattie, fattori di rischio per la salute ed altri eventi di rilevanza sanitaria nella popolazione (studi epidemiologici);
- interventi sanitari (esempio: farmaco, dispositivo medico, programma di screening, campagna di prevenzione, etc.) eseguiti in pratica clinica e non determinati dal disegno dello studio stesso, incluso le valutazioni relative alla loro sicurezza, efficacia e costi;
- carico assistenziale delle malattie e dei diversi percorsi diagnostici e terapeutici, inclusi gli studi associati ad eventuali Patients Support Programs (PSP);
- aspetti relativi a stili e qualità della vita.

Le raccomandazioni presenti in questo documento si applicano pertanto agli studi osservazionali, definiti come raccolta ed analisi di dati epidemiologici, amministrativi, clinici, biometrici e relativi a stili e qualità della vita di singoli soggetti.

Le raccomandazioni espresse in questo documento non si applicano invece a:

- **La sperimentazione clinica come definita in Regolamento UE N.536/2014;**
- **Raccolte dati non finalizzate alla pubblicazione scientifica (esempio: tesi di laurea o di specializzazione);**
- **Analisi di dati clinici svolta nell'ambito della singola struttura ospedaliera;**
- **Metanalisi e revisioni sistematiche di letteratura;**
- **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 fonti dati precedentemente raccolti in cui l'unità statistica non sia il singolo soggetto (*syndacated data sources*).**

RACCOMANDAZIONI PER IL LEGISLATORE

Si ritiene necessario e urgente un nuovo strumento normativo - di tipo cogente - relativo agli studi osservazionali in ambito biomedico e sanitario in linea con quanto previsto dalla Legge n.3/2018 "Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della salute". Per fare questo le Società / Associazioni ed Istituzioni Scientifiche italiane firmatarie del presente Documento Programmatico esprimono in modo concorde le seguenti raccomandazioni:

Raccomandazione 1:

Si raccomanda che il nuovo strumento normativo regolamenti in modo cogente **tutte le tipologie di ricerche di tipo osservazionale in ambito biomedico e sanitario, promosse da organizzazioni pubbliche e private**, così come definite in questo documento, inclusi dunque studi osservazionali con o senza farmaco, con o senza procedura diagnostiche aggiuntive, studi osservazionali su fonti di dati primarie o secondarie, con dati provenienti da database e fonti complesse (ad esempio dati raccolti direttamente da pazienti tramite strumenti digitali).

Raccomandazione 2:

Si raccomanda che - analogamente a quanto previsto per gli studi sperimentali dal regolamento UE N.536/2014 - **ogni protocollo di uno studio osservazionale riceva una valutazione unica, con valenza nazionale (Parere Unico)**, da parte di un Comitato Etico per gli studi osservazionali (con competenze specifiche in questo ambito) e che a livello locale, la **Direzione Generale dell'ente preposto**, a seguito di ricezione di parere positivo espresso dal suddetto Comitato Etico e valutata la proposta di convenzione amministrativa ricevuta dal Promotore, confermi o meno, fornendone nel caso le ragioni, la fattibilità di tale Protocollo di Studio presso il proprio ente, attestando così la presenza delle risorse necessarie (umane, materiali e organizzative) per lo svolgimento dello studio, incluso la presenza nel prontuario stesso della tecnologia sanitaria eventualmente oggetto di studio.

Al fine di rendere attuabile, da un punto di vista operativo, il processo valutativo sopra descritto, si suggerisce quanto segue:

1. Definire una lista di **Comitati Etici accreditati da Ministero della Salute** (o da enti da esso delegati) come Comitati Etici "esperti" per la valutazione degli studi osservazionali;
2. Consentire al Promotore dello studio di scegliere a quale, tra i suddetti Comitati di Etica accreditati, presentare la domanda di Parere Unico (affidandogli in questo modo, per quello specifico studio, il ruolo di **Comitato Etico unico di riferimento**).
3. Tale Comitato Etico deve confermare la natura osservazionale dello studio proposto, valutare l'eticità e scientificità della ricerca ed il rigore metodologico del Protocollo di Studio, considerando che i risultati scaturiti saranno utilizzati per produrre evidenze che potrebbero orientare e influenzare le decisioni cliniche e quindi potenzialmente modificare la pratica clinica.

4. Sia responsabilità del **Comitato Etico unico di riferimento** valutare la necessità di un'assicurazione (a carico del promotore) qualora lo studio osservazionale preveda procedure diagnostiche o valutative aggiuntive
5. Sia responsabilità del **Comitato Etico unico di riferimento** valutare il documento di informativa per la privacy e il consenso informato per il soggetto, le modalità di raccolta e conservazione di eventuali campioni biologici/accesso a banche date di campioni biologici nonché il contenuto generale della proposta di contratto amministrativo predisposta dal Promotore, con particolare riferimento ai temi relativi alla proprietà dei dati e al loro utilizzo a scopo di pubblicazione.

Raccomandazione 3:

Qualora il Protocollo di Studio preveda delle **procedure diagnostiche e valutative** (aventi lo scopo, ad esempio, di permettere una diagnosi più accurata nell'ambito di una determinata patologia oppure di valutare determinate caratteristiche biologiche di un soggetto sano) e dette procedure, pur essendo note ed utilizzate, non siano però di routine nella pratica clinica per quel tipo di soggetto, e pertanto considerate "**aggiuntive**", si raccomanda di procedere come segue:

1. il Protocollo di Studio dovrà contenere uno specifico capitolo dedicato all'illustrazione dei motivi scientifici di tale scelta;
2. il soggetto dovrà essere debitamente informato sugli scopi, sulla natura e sulle modalità di esecuzione dell'esame (o degli esami) aggiuntivo/i cui verrà sottoposto e sugli eventuali inconvenienti collegati a detta esecuzione e dovrà comunque fornire in forma scritta il consenso a sottoporvisi;
3. dovrà essere preparata una nota informativa per il medico curante;
4. i costi di tali procedure aggiuntive non dovranno gravare né sul Servizio Sanitario Nazionale né sul soggetto;
5. nel caso di procedure aggiuntive di tipo invasivo o che, a giudizio del CE, possano comportare, seppure in via ipotetica, dei rischi per il soggetto, dovrà essere stipulata apposita polizza assicurativa a carico del promotore dello studio.

Raccomandazione 4:

Si raccomanda la predisposizione di una **modulistica unica nazionale** (es: modello informativa privacy, modello di convenzione amministrativa) e l'istituzione di un unico tariffario nazionale per la valutazione degli studi osservazionali.

Raccomandazione 5:

Si raccomanda l'attivazione di un **registro nazionale per gli studi osservazionali** per una corretta mappatura di tutti gli studi valutati e condotti a livello nazionale.

Raccomandazione 6:

Si raccomanda di attivare un processo atto a

- mappare
- valutarne la qualità

e conseguentemente

- ad accreditare

le diverse fonti secondarie di dati disponibili a livello locale o nazionale (esempio: registri di patologia, database regionali, ecc.) che in un'ottica di trasparenza, vengano inserite in un **registro nazionale di fonti accreditate per la ricerca osservazionale seguendo ad esempio la forma ed i contenuti di strumenti simili già operativi a livello internazionale, come ad esempio il** Resource Database dell'ENCePP (<http://www.encepp.eu/encepp/resourcesDatabase.jsp>).

Si raccomanda che in tale registro vengano descritte le caratteristiche delle fonti di dati e le procedure di accessibilità ai dati stessi da parte di un promotore della ricerca (pubblico o privato).

L'accREDITamento di tali fonti potrebbe facilitare una certificazione rispetto alla normativa della privacy e alla qualità dei dati/sistemi utilizzati.

Raccomandazione 7:

Si raccomanda che la possibilità di partecipare come ricercatore clinico a studi osservazionali sia aperta ad ogni tipologia di operatore sanitario (es. medici, odontoiatri, farmacisti, infermieri, fisioterapisti, biologi, ecc.) facente parte del Servizio Sanitario Nazionale o di strutture con esso accreditate.

Raccomandazione 8:

Si raccomanda che i **Promotori** di studi osservazionali siano adeguatamente formati sugli aspetti metodologici, etici, normativi ed operativi.

Raccomandazione 9:

Si raccomanda di allineare la futura normativa italiana sugli studi osservazionali con le disposizioni comunitarie già esistenti, con particolare riferimento alle Good Pharmacovigilance Practices (GVP) e al Regolamento Europeo per la Protezione dei Dati Personali (GDPR).

In particolare, sul tema della Privacy si raccomanda di avviare un confronto preventivo con l'Autorità Garante per la Protezione dei Dati Personali al fine di individuare eventuali misure congiunte semplificative per gli studi osservazionali retrospettivi e per gli studi condotti su dati genetici, in particolare quando si tratta di analisi di banche dati amministrative o biologiche.

Links di approfondimento (ultimo accesso: 01/08/2019)

- Benson, K. and Hartz, A.J. (2000). A Comparison of Observational Studies and Randomized, Controlled Trials, *New England Journal of Medicine*, 342:1878-86.
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM200006223422506>
- Corrao G., Mugelli A., Rossi F., Lanati E.P. *Real World Data e Real World Evidence. Considerazioni e proposte da un network di società scientifiche*. Aprile 2017.
https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/document/attachment/29/sif_position_paper_rwe_apr17.pdf
- *Discussion paper: Use of patient disease registries for regulatory purposes - methodological and operational considerations*. European Medicines Agency. 5 Novembre 2018, EMA/763513/2018.
https://www.ema.europa.eu/documents/other/discussion-paper-use-patient-disease-registries-regulatory-purposes-methodological-operational_en.docx
- Fralick, M., Kesselheim, A.S., Avorn, J., and Schneeweiss, S. (2018). Use of Health Care Databases to Support Supplemental Indications of Approved Medications, *JAMA Internal Medicine*, 178(1): 55-63.
<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2663852>
- *Framework for FDA's Real-World Evidence Program*. Food and Drug Administration. Dicembre 2018.
<https://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/RealWorldEvidence/UCM627769.pdf>
- *Good Epidemiological Practice (GEP) proper conduct in Epidemiologic Research*. 9 gennaio 2007.
[http://alraziuni.edu.ye/book1/Health%20and%20Society/Good%20Epidemiological%20Practice%20\(GEP\)%20Proper%20Conduct%20in%20Epidemiologic%20Research.pdf](http://alraziuni.edu.ye/book1/Health%20and%20Society/Good%20Epidemiological%20Practice%20(GEP)%20Proper%20Conduct%20in%20Epidemiologic%20Research.pdf)
- *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module VI and VIII* - European Medicines Agency.
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>
- Istituto Superiore di Sanità. *Aspetti etici della ricerca epidemiologica*. Francesco Rosmini, Luigina Ferrigno 2015, 32 p. Rapporti ISTISAN 15/44. http://old.iss.it/binary/publ/cont/15_44_web.pdf
- *Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci*. AIFA, Determinazione 20 marzo 2018 (GU Serie Generale n.76 del 31-03-2008)
<http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/111.88758.1186138046156a0be.pdf>
- Public Policy Committee, International Society of Pharmacoepidemiology. *Guidelines for good pharmacoepidemiology practice (GPP)*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016 Jan;25(1):2-10.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/pds.3891>
- *Scientific guidance on post-authorisation efficacy studies*. European Medicines Agency. 12 ottobre 2016, EMA/PDCO/CAT/CMDh/PRAC/CHMP/261500/2015.
https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/scientific-guidance-post-authorisation-efficacy-studies-first-version_en.pdf
- The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP). *Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology (Revision 7)*. European Medicines Agency. 2018, EMA/95098/2010 Rev. 7.
http://www.encepp.eu/standards_and_guidances/documents/ENCePPGuideonMethStandardsinPE_Rev7.pdf