

## **DETERMINAZIONE AIFA - 20 marzo 2008**

**Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci.**  
*(GU n. 76 del 31-3-2008)*

IL DIRETTORE GENERALE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia italiana del farmaco ed in particolare il comma 13;

Visto il decreto del Ministro della salute di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e finanze in data 20 settembre 2004, n. 245, recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, a norma del comma 13 dell'art. 48 sopra citato, ed in particolare l'art. 19;

Visto il decreto del Ministero della salute 12 maggio 2006 che istituisce e regola il funzionamento dei Comitati etici;

Vista la direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico;

Visto il decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211 «Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico», e successive modifiche e integrazioni;

Vista la circolare del Ministero della salute del 2 settembre 2002, che definisce, in linea generale, i criteri per la valutazione degli studi clinici osservazionali (o non sperimentali o non interventistici), di seguito indicati come studi osservazionali;

Rilevato che un numero crescente di studi definiti osservazionali il cui obiettivo implica la valutazione di uno o più farmaci viene sottoposto all'attenzione dei comitati etici;

Considerata la scarsità e la genericità delle nozioni riguardanti i vari aspetti degli studi osservazionali presenti nella normativa di riferimento innanzi citata e la conseguente incertezza circa l'opportunità e le modalità di valutazione dei menzionati studi da parte dei comitati etici;

Considerato che gli studi osservazionali rivestono particolare importanza per valutazioni epidemiologiche, farmacoepidemiologiche e di farmacovigilanza e possono essere utilizzati anche per stime economiche, di qualità, prescrittive e di carichi

assistenziali, nonché per la valutazione del profilo di sicurezza di farmaci, nelle normali condizioni di uso, su grandi numeri di soggetti;

Rilevato che, conseguentemente, gli studi osservazionali hanno particolare rilevanza per l'analisi della qualità delle cure, dei profili assistenziali e delle relative ricadute economiche;

Ritenuto opportuno approvare il documento «Linee guida sugli studi osservazionali», di cui all'allegato 1, parte integrante e sostanziale del presente decreto, al fine di consentire una valutazione omogenea dei protocolli relativi agli studi medesimi da parte dei comitati etici;

Rilevata la necessità di istituire un registro nazionale degli studi osservazionali;

Visto il decreto del Ministro della salute 30 aprile 2004 di nomina del dott. Nello Martini in qualità di direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco, registrato in data 17 giugno 2004 al n. 1154 del registro visti semplici dell'Ufficio centrale di bilancio presso il Ministero della salute;

Visto il decreto del Ministro della salute 28 settembre 2004 che ha costituito la Commissione consultiva tecnico-scientifica dell'Agenzia italiana del farmaco;

Determina:

#### Art. 1.

Sono approvate le linee guida sugli studi osservazionali di cui all'allegato 1 e alle appendici 1 e 2, parte integrante e sostanziale del presente atto, al fine di consentire una valutazione omogenea dei protocolli relativi agli studi medesimi da parte dei comitati etici.

#### Art. 2.

E' istituito il registro nazionale degli studi osservazionali, al fine di effettuare analisi descrittive e di predisporre report periodici; i contenuti e le modalità operative di funzionamento ed utilizzo del registro saranno comunicate agli operatori tramite il sito internet dell'AIFA.

La presente determinazione ha effetto dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana.

Roma, 20 marzo 2008

Il direttore generale: Martini

ALLEGATO 1

## Linee guida per gli studi osservazionali sui farmaci

### 1. Premessa

In tutti i Paesi sono adottate regole e normative finalizzate a tutelare i soggetti coinvolti nelle sperimentazioni cliniche di tipo interventistico. In Italia questo settore è regolamentato soprattutto dal decreto legislativo 211/2003 "Attuazione della Direttiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali ad uso umano".

L'Italia ha inoltre adottato una specifica normativa sui Comitati etici (DM 12/5/2006) attraverso cui ha affidato loro l'emanazione del parere sulle ricerche cliniche.

Infine, da Settembre 2002 è presente una regolamentazione riguardante i criteri per la valutazione degli studi clinici osservazionali (o non sperimentali o non interventistici) (Circolare 6 del 2/9/2002).

Gli studi osservazionali sui farmaci sono di particolare importanza per la valutazione del profilo di sicurezza nelle normali condizioni di uso e su grandi numeri di soggetti, per approfondimenti sull'efficacia nella pratica clinica, per la verifica dell'appropriatezza prescrittiva e per valutazioni di tipo farmacoeconomico.

Per le loro caratteristiche, gli studi osservazionali non comportano rischi aggiuntivi per i soggetti ai quali sono offerte le migliori condizioni di assistenza clinica. Di conseguenza richiedono procedure differenziate rispetto a quanto previsto negli studi clinici sperimentali.

Una particolare cautela è richiesta per evitare che una sperimentazione sia presentata come uno studio osservazionale.

A questo proposito va ricordato che, in coerenza con quanto previsto dal decreto legislativo 211/2003, per poter essere considerati osservazionali gli studi riguardanti un farmaco devono soddisfare le seguenti condizioni:

1. Il farmaco deve essere prescritto nelle indicazioni d'uso autorizzate all'immissione in commercio in Italia;
2. La prescrizione del farmaco in esame deve essere parte della normale pratica clinica;
3. La decisione di prescrivere il farmaco al singolo soggetto deve essere del tutto indipendente da quella di includere il soggetto stesso nello studio (ove applicabile);
4. Le procedure diagnostiche e valutative devono corrispondere alla pratica clinica corrente

Si ritiene indispensabile che i Comitati etici siano informati sullo svolgimento di questi studi nella struttura o sul territorio di loro pertinenza. E' quindi necessario che, a seconda dello studio osservazionale proposto i Comitati etici ricevano sempre una notifica dello studio oppure una richiesta formale per la formulazione di un parere.

### 2. Protocollo

Ogni Studio osservazionale deve fondarsi su un protocollo in cui gli obiettivi ed il disegno dello studio devono essere definiti in modo chiaro e coerente. Nel protocollo presentato deve essere chiaramente valutabile l'ipotesi della ricerca, i risultati attesi, il tipo di studio osservazionale, la

scelta della dimensione campionaria, le informazioni che saranno raccolte, l'eventuale coinvolgimento della struttura e/o degli operatori sanitari, le risorse richieste, l'origine del finanziamento, le modalità di partecipazione e di informazione rivolte al soggetto. Modifiche sostanziali al protocollo dello studio dovranno essere notificate ai Comitati etici secondo quanto previsto per quella specifica tipologia di studio.

### **3. Segnalazioni Reazioni Avverse**

Le reazioni avverse dovranno essere segnalate analogamente a quanto previsto dalle norme in vigore per le segnalazioni spontanee (post-marketing).

### **4. Siti presso i quali si effettuano gli studi**

Gli studi osservazionali possono essere condotti presso le strutture sanitarie pubbliche (o ad esse equiparate), presso le strutture sanitarie private, presso i Medici di Medicina Generale e/o Pediatri di Libera Scelta, presso i Medici che svolgono attività libero-professionale, facendo riferimento per le notifiche e le approvazioni allo specifico Comitato etico competente per il territorio. Nel caso dei Medici di Medicina Generale e/o Pediatri di Libera Scelta non si prevede la necessità che tali operatori, per poter condurre gli studi oggetto delle presenti linee guida, siano iscritti negli appositi registri previsti dal DM 10/5/2001 "Sperimentazione clinica controllata in medicina generale e pediatria di libera scelta".

### **5. Aspetti Economici**

Gli eventuali compensi previsti per gli operatori coinvolti devono essere notificati al Comitato etico insieme alla documentazione dello studio. Nel caso di operatori afferenti a strutture pubbliche o vincolati da rapporto pubblico con le ASL, l'erogazione delle somme deve sempre avvenire per il tramite dell'Ente di appartenenza. E' importante che tali compensi siano commisurati all'effettivo impegno richiesto alla struttura e comunque di valore tale da non influenzare l'operato del personale sanitario coinvolto.

### **6. 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.

### **7. Pubblicazione dei risultati**

In funzione di quanto già previsto dalla circolare di Settembre 2002, in fase di presentazione dello studio deve essere esplicito e scritto l'impegno da parte del proponente alla stesura di un rapporto finale e a rendere pubblici i risultati al termine dello studio.

### **8. Registro degli studi osservazionali**

Viene istituito presso l'Agenzia Italiana del Farmaco il Registro Nazionale studi osservazionali al quale dovranno essere inviati i dati relativi agli studi in modo esclusivamente telematico.

### **9. Implicazioni operative per i proponenti e i Comitati etici**

Si individua di seguito la documentazione che i proponenti devono allegare per la presentazione degli studi ai Comitati etici:

- Dichiarazione sulla natura osservazionale dello studio (appendice 1);
  - Per studio promosso da azienda privata (società di capitali), a firma del rappresentante del promotore e dello Sperimentatore Coordinatore (in caso di studio multicentrico) o del Responsabile dello studio (studio monocentrico)
  - Per studio non promosso da azienda privata (società di capitali), a firma dello Sperimentatore Coordinatore (in caso di studio multicentrico) o del Responsabile dello studio (studio monocentrico)

- Protocollo;
- Elenco delle informazioni che si vogliono raccogliere;
- Dettagli riguardanti il responsabile e la sede in cui si svolgerà lo studio, al fine di consentire eventuali accertamenti ispettivi;
- Lista dei centri partecipanti e relativi responsabili (nell'ipotesi di studi multicentrici);
- Eventuali costi aggiuntivi derivanti dalla conduzione dello studio (e relativa copertura);
- Identificazione delle fonti di finanziamento;
- Nota informativa al soggetto e modulo di consenso al trattamento dei dati personali (nel caso di studi che prevedano un rapporto diretto con il soggetto);
- Descrizione delle procedure messe in atto per garantire la confidenzialità delle informazioni;
- Proposta di convenzione con riferimento particolare agli aspetti finanziari (se previsto);
- Eventuali compensi previsti per il responsabile dello studio nonché per gli sperimentatori coinvolti;
- Lettera informativa al medico curante (ove applicabile).

### **10. Procedure generali per l'avvio degli studi osservazionali**

Per gli studi di coorte prospettici nei quali i soggetti sono inclusi nello studio in base all'assunzione di un determinato farmaco (o di una combinazione approvata di essi) e seguiti nel tempo per la valutazione degli esiti, deve essere sempre richiesta la formale approvazione al Comitato etico.

In questa tipologia, nel caso di studio multicentrico, il proponente dovrà individuare tra i Comitati etici dei centri partecipanti quello che avrà le funzioni di coordinamento (in cui opererà lo Sperimentatore coordinatore). Tale Comitato etico avrà il compito di rilasciare al proponente, per iscritto entro 45 giorni dalla data di presentazione, il parere unico sullo studio.

Contestualmente il proponente potrà sottoporre anche agli altri Comitati di Etica la documentazione dello studio prevista nell'appendice 2 al fine di consentire loro, se del caso, di inviare eventuali osservazioni al Comitato etico coordinatore.

Tali Comitati etici avranno poi il compito di rilasciare al Proponente, per iscritto ed entro 30 giorni dalla ricezione del parere unico, formale accettazione o motivato rifiuto per la partecipazione allo studio.

Nel caso di Parere unico negativo il proponente avrà la facoltà di rivedere il protocollo e riproporlo allo stesso Comitato etico. Nel caso di un secondo parere unico negativo lo studio non potrà essere condotto in Italia.

Per quanto concerne le altre tipologie di studi osservazionali sarà sufficiente, da parte del proponente, la notifica ai Comitati etici dei centri partecipanti; in seguito lo studio potrà iniziare dopo 60 giorni dalla data di notifica utilizzando la procedura del silenzio/assenso.

Resta inteso che tutti i Comitati etici hanno comunque facoltà di valutare tutti gli aspetti degli studi (anche solo notificati) in accordo alle proprie procedure interne segnalando, ove rilevato, incongruità rispetto a quanto dichiarato dal promotore dello studio.

Indipendentemente dalla tipologia dello studio, valgono per tutti gli studi osservazionali i principi generali e le regole vigenti che riguardano il trattamento dei dati personali.

**Tabella 1: Tipologia di studi osservazionali**

1) studi di coorte prospettici
2) altri studi osservazionali
a) studi di coorte retrospettivi
b) studi caso-controllo
c) studi solo su casi ("case cross-over" e "case series")
d) studi trasversali
e) studi di appropriatezza

In ciascuno degli studi indicati possono essere anche presenti obiettivi di valutazione economica dell'uso dei farmaci (farmacoconomia).

COPIA TRATTA DA GURITEL — GAZZETTA UFFICIALE ON-LINE

APPENDICE 1

**DICHIARAZIONE SULLA NATURA OSSERVAZIONALE DELLO STUDIO**

Coordinatore/Responsabile dello Studio Osservazionale \_\_\_\_\_

(persona fisica che ha il compito di coordinare lo studio)

(nome e cognome)

Struttura pubblica o struttura no-profit nella quale opera il Coordinatore

\_\_\_\_\_  
(specificare la struttura)

Azienda promotrice dello studio (se diversa da quella già indicata)

\_\_\_\_\_  
(specificare l'Azienda)Io sottoscritto \_\_\_\_\_ In qualità di coordinatore dello studio  
osservazionale (riportare il titolo)

DICHIO che:

Il/i farmaco/i è/sono prescritto/i nelle indicazioni d'uso autorizzate all'immissione in commercio in Italia;

La prescrizione del farmaco in esame deve essere parte della normale pratica clinica;  
La decisione di prescrivere il farmaco al singolo soggetto è del tutto indipendente da quella di includere il soggetto stesso nello studio (ove applicabile);

Le procedure diagnostiche e valutative corrispondono alla pratica clinica corrente.

Data \_\_\_\_\_

Firma del Coordinatore \_\_\_\_\_

Firma del Promotore \_\_\_\_\_  
(ove applicabile)

*Si ricorda che per poter considerare uno studio di tipo osservazionale devono essere rispettate congiuntamente tutte e 4 le condizioni sopra riportate*

## Tavola Riassuntiva

Tipologia di studi osservazionali	Copertura Assicurativa	Notifica al CE	Richiesta di approvazione al CE	Documentazione da inviare al CE per tutti gli studi osservazionali
<i>Studi di coorte prospettici</i>	NO	NO	SI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dichiarazione del proponente sulla natura osservazionali dello studio (Appendice 1);</li> <li>• Protocollo;</li> <li>• Lista delle informazioni da raccogliere;</li> <li>• Dettagli riguardanti il responsabile e la sede in cui si svolgerà lo studio, al fine di consentire eventuali accertamenti ispettivi;</li> <li>• Lista dei centri partecipanti e relativi responsabili (nell'ipotesi di studi multicentrici)</li> <li>• Eventuali costi aggiuntivi derivanti dalla conduzione dello studio e relativa copertura;</li> <li>• Identificazione delle fonti di finanziamento;</li> <li>• Nota informativa al soggetto e modulo di consenso al trattamento dei dati personali *;</li> <li>• Descrizione delle procedure messe in atto per garantire la confidenzialità delle informazioni;</li> <li>• Proposta di convenzione con riferimento particolare agli aspetti finanziari (se previsto).</li> <li>• Eventuali compensi previsti per il responsabile dello studio nonché per gli sperimentatori coinvolti</li> <li>• Lettera informativa al medico curante (ove applicabile).</li> </ul>
<i>Altri studi osservazionali</i> a) studi di coorte retrospettivi b) studi caso-controllo c) studi solo su casi ("case cross-over" e "case series") d) studi trasversali e) studi di appropriatezza	NO	SI	NO	

\* riguarda solo gli studi nei quali vi sia un rapporto diretto con i soggetti

Sono da considerare procedure di pratica clinica corrente anche:

- 1) le visite di follow up purché sostanzialmente corrispondenti alla pratica clinica corrente o a quanto prescritto da linee guida nazionali e/o internazionali;
- 2) la somministrazione di questionari, interviste, diari, indagini di economia sanitaria e farmaco-economia, valutazioni soggettive da parte del soggetto sul proprio stato di salute, scale di valutazione ed esami ematochimici\*, il cui uso sia giustificato dal rationale dello studio. Non sono considerati studi osservazionali quelli in cui gli esami siano finalizzati a studi di farmacogenetica e/o farmacogenomica.

\*Pharmacovigilance, Volume 9a - capitolo 7 parte 1 pag. 87.