

# STUDI OSSERVAZIONALI NON FARMACOLOGICI ALLA LUCE DELLE NUOVE LINEE GUIDA AIFA:IL PARERE DEI COMITATI ETICI

Roma, 18 marzo 2025

La prospettiva di sanità pubblica: Registri di patologia

Sabina Gainotti  
Unità di Bioetica  
Istituto Superiore di Sanità



[www.iss.it/presidenza](http://www.iss.it/presidenza)

# Comitati etici in Italia

## COMITATI ETICI NAZIONALI : CEN (3)

- Comitato Etico Nazionale per le sperimentazioni cliniche relative alle terapie avanzate (“ATMP”)
- Comitato Etico Nazionale per le sperimentazioni cliniche in ambito pediatrico
- Comitato etico nazionale per le sperimentazioni degli enti pubblici di ricerca (EPR) e altri enti pubblici a carattere nazionale (CEN)



## COMITATI ETICI TERRITORIALI : CET (40 a nomina regionale)

## EVENTUALI COMITATI ETICI LOCALI

ricerche non rientranti negli ambiti di competenza dei CE Nazionali e/o territoriali  
(es. usi compassionevoli, interventistici non farmacologici, Survey, ecc)



# Un doppio binario per la ricerca

## RICERCA NORMATA:

- Sperimentazione clinica su medicinali
- Indagini cliniche su dispositivi medici
- Studi osservazionali su farmaci

## RICERCA NON NORMATA:

- Studi osservazionali non farmacologici
- Registri
- Studi con campioni biologici
- Survey
- Altri studi

## Livello procedurale: parere di un unico CE coordinatore

Sulla base della normativa attuale il parere unico è previsto per:

- sperimentazioni cliniche (in accordo al Regolamento (UE) 535/2014),
- indagini cliniche con dispositivi medici (in accordo al Regolamento (UE) 2017/745 )
- studi osservazionali farmacologici (in accordo al Decreto Legge del 30 novembre 2021).
- È possibile adottare tale criterio anche per studi di altro tipo, ferma restando la possibilità per ciascun Centro di sottoporre lo studio al Comitato Etico territoriale.

## Livello sostanziale: criteri di valutazione e documentazione a supporto della domanda di valutazione

### Registri vs studi osservazionali

- Difficoltà nel definire e distinguere le due tipologie di progetti e la documentazione da presentare per la valutazione del CE
- Tendenza a richiedere per entrambi la modulistica mutuata da quella in uso per la sperimentazione clinica e gli osservazionali farmacologici

## Principali differenze tra studi osservazionali e registri

Studio Osservazionale	Registro
Ha uno o più obiettivi precisi di ricerca/valutazione	Può essere multiscopo
Ha un termine previsto	Non ha un termine previsto
Spesso prevede la raccolta ad hoc di dati (es. questionari) e talora procedure aggiuntive (es. prelievi)	Di solito include dati raccolti per altri scopi (clinici, amministrativi)
La raccolta dei dati è finalizzata agli obiettivi dello studio	Raccoglie informazioni che “potrebbero” rivelarsi utili
Prevede un protocollo di ricerca con un piano di analisi statistica	Dovrebbe alimentare o facilitare studi osservazionali o anche trial clinici

# Registri e studi basati sui registri (Guideline on registry-based studies EMA/426390/2021)

Topics	Registry-based study : indagine su una domanda di ricerca utilizzando l'infrastruttura di raccolta dati o la popolazione di pazienti di uno o più registri di pazienti.	Patient registry: sistema organizzato che raccoglie dati uniformi (clinici e di altro tipo) per identificare esiti specifici per una popolazione definita da una particolare malattia, condizione o esposizione
Definizione	Indagine su una domanda di ricerca utilizzando l'infrastruttura di raccolta dati o la popolazione di pazienti di uno o più registri di pazienti.	Sistema organizzato che raccoglie dati uniformi (clinici e di altro tipo) per identificare esiti specifici per una popolazione definita da una particolare malattia, condizione o esposizione
Durata del follow-up	Tempi guidati dagli obiettivi dello studio, la raccolta/estrazione e l'analisi dei dati dello studio pertinenti.	Tempi guidati da programmi per la raccolta dei dati e qualsiasi analisi dei dati anticipata che ha richiesto il registro
Arruolamento dei pazienti	Definito da uno o più obiettivi di ricerca e può includere un sottoinsieme di una popolazione del registro	Finalizzato all'arruolamento di tutti i pazienti con la particolare malattia o condizione; generalizzabilità dei dati anagrafici da documentare

# Registri e studi basati sui registri (Guideline on registry-based studies EMA/426390/2021)BIS

Topics	Patient registry: sistema organizzato che raccoglie dati uniformi (clinici e di altro tipo) per identificare esiti specifici per una popolazione definita da una particolare malattia, condizione o esposizione	Registry-based study : indagine su una domanda di ricerca utilizzando l'infrastruttura di raccolta dati o la popolazione di pazienti di uno o più registri di pazienti.
Raccolta dati	Dati raccolti in base allo scopo del registro; gruppo di dati «core» da raccogliere con definizioni documentate; i dati raccolti ai fini di un registro possono comportare la raccolta primaria di dati o l'uso secondario di dati.	Limitato a ciò che è necessario per la domanda di ricerca, compresi i dati su potenziali fattori confondenti e/o modificatori di effetto; può essere richiesta la raccolta di dati aggiuntivi non regolarmente raccolti nel registro
Piano di analisi	Piano di analisi statistica con analisi spesso eseguite di routine a intervalli basati sull'arruolamento dei pazienti o analisi di esiti predefiniti ad intervalli temporali descritti nel protocollo del registro.	Considerazioni statistiche dettagliate più comunemente definite in un documento separato in aggiunta al protocollo dello studio e al protocollo del registro; piano di analisi statistica descrittivo o basato su ipotesi.
Gestione della qualità dei dati	Gestione della qualità applicata a dati e processi con particolare attenzione ai dati «core»; sistemi di dati per garantire l'integrità, la completezza e la sicurezza dei dati;	Gestione della qualità dei dati specifica per lo studio da definire in modo prospettico e implementata con un approccio basato sul rischio.

# Registri

1) «registro di patologia»: sistema attivo di raccolta sistematica di dati anagrafici, sanitari ed epidemiologici per registrare e caratterizzare tutti i casi di rischio per la salute o di una particolare malattia o di una condizione di salute rilevante in una popolazione definita;



The image shows the header of the Gazzetta Ufficiale website. It features a blue background with the text "GAZZETTA UFFICIALE" in large white letters, and "DELLA REPUBBLICA ITALIANA" in smaller white letters below it. To the right of the text is the Italian coat of arms. Below the header is a navigation menu with four buttons: "Atto Completo", "Avviso di rettifica Errata corrige", "Lavori Preparatori", and "Direttive UE recepite". Below the navigation menu is a white box containing the text "DECRETO DEL PRESIDENTE DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI 3 marzo 2017" and "Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalita', di tumori e di altre patologie. (17A03142) (GU Serie Generale n.109 del 12-05-2017)".

**GAZZETTA UFFICIALE**  
DELLA REPUBBLICA ITALIANA

Atto Completo | Avviso di rettifica Errata corrige | Lavori Preparatori | Direttive UE recepite

**DECRETO DEL PRESIDENTE DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI 3 marzo 2017**  
Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalita', di tumori e di altre patologie. (17A03142) (GU Serie Generale n.109 del 12-05-2017)

# Cosa sono i registri? Un punto di vista ampio...

"... a patient registry is an organized system that uses observational study methods to collect uniform data (clinical and other) to evaluate specified outcomes for a population defined by a particular disease, condition, or exposure, and that serves one or more stated scientific, clinical, or policy purposes. (...)

Registries can serve many purposes including: to describe the natural history of disease, to determine clinical effectiveness or cost-effectiveness of healthcare products and services, to measure or monitor safety and harm, and/or to measure quality of care".

## Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide

Fourth Edition



### Senior Editors:

Richard E. Gliklich, M.D.  
Chief Executive Officer and Chairman  
OM1

Michelle B. Leavy, M.P.H.  
Head, Healthcare Research & Policy  
OM1

Nancy A. Dreyer, Ph.D., M.P.H., FISPE  
Chief Scientific Officer  
IQVIA Real-World & Analytic Solutions

- **registri di sanità pubblica** finalizzati alla ricerca epidemiologica, alla pianificazione dei servizi sanitari e alla sorveglianza delle malattie. Si tratta di registri di popolazione e spesso raccolgono informazioni su più di una malattia o condizione, ad esempio i tumori o le anomalie congenite (es. per l'Italia i registri nell'allegato DPCM 2017); normalmente sono stabiliti per legge, hanno una sostenibilità finanziaria di lungo periodo, idealmente indefinito, ed essendo di popolazione non è prevista la raccolta del consenso informato dei partecipanti ma solo una informativa
- **registri di tipo clinico e genetico** finalizzati alla raccolta di informazioni su fenotipi, genotipi, storia familiare e dati clinici; non sono stabiliti per legge, non hanno sostenibilità finanziaria di lungo periodo, i partecipanti devono esprimere il consenso alla partecipazione
- **registri di trattamento** finalizzati alla valutazione ed al monitoraggio di farmaci orfani nella sorveglianza post-marketing che raccolgono informazioni sugli esiti dei pazienti che li assumono.



## Alcuni criteri per valutazione dei registri



- **Novità e valore aggiunto del registro:** Le nuove iniziative non devono essere isolate ma coordinate ed interoperabili con altre attività affini.
- **Definizione del registro** (per tipo di sponsor, scopo, ambito, copertura geografica, malattie oggetto di studio, metodi utilizzati per la raccolta dei dati, ecc).
- **Fonti di dati:** Le fonti di dati **primarie** (raccolte ad hoc) sono costose e richiedono più tempo, ma forniscono dati di qualità superiore rispetto alle fonti di dati **secondarie** (cartelle cliniche, sdo, ecc). Prima di includere una fonte di dati secondaria in un registro, è importante considerarne la fattibilità a livello etico e giuridico ed il potenziale impatto sulla qualità complessiva dei dati del registro.
- Definizione chiara dei **criteri di inclusione ed esclusione** per evitare bias di selezione. Nella selezione dei centri partecipanti (ad es. Ospedali o servizi territoriali), è importante considerarne la rappresentatività, la capacità di garantire un livello di qualità soddisfacente nell'identificazione dei pazienti idonei e l'accuratezza del follow-up.
- **Qualità del dato** (completezza, accuratezza, assenza di duplicazioni ed aggiornamento): presenza di un data manager per la raccolta e “pulizia” dei dati, valutazione e analisi. Presenza di procedure operative standard (SOP) finalizzate al controllo di qualità (come comportarsi di fronte a dati inconsistenti, errati, mancanti ecc.).

## Alcuni criteri per valutazione dei registri (bis)



- **Hosting dei dati e sicurezza** del registro: deve essere indicata in modo chiaro la localizzazione del sistema elettronico che raccoglie ed ospita le informazioni ed il nominativo e contatto delle persone incaricate della conservazione, manutenzione e backup della base di dati.
- Rispetto dei principi di reperibilità, accessibilità, interoperabilità e possibilità di riuso (**Findability, Accessibility, Interoperability, Reusability –FAIR**) e l'adozione di Common data elements ed ontologie per la descrizione ed annotazione dei dati raccolti che rendano i dati stessi confrontabili con quelli raccolti da altri registri per eventuali interrogazioni (query) trasversali, volti a massimizzare la potenziale utilità dei registri per la ricerca traslazionale e genetica.
- Presenza di un adeguato sistema di **governance**:
  - consenso tra la comunità dei ricercatori coinvolti, coinvolgimento in fase di progettazione del maggior numero di centri di riferimento per la patologia in oggetto.
  - coinvolgimento delle associazioni dei pazienti nella definizione delle fonti di finanziamento, delle variabili di interesse e nelle politiche di accesso ai dati.
- **Consenso informato**: deve includere le informazioni necessarie ad aderire in modo informato e consapevole.
- **Sostenibilità**: I registri di patologia devono essere valutati rispetto alla loro sostenibilità e alla reale possibilità di successo in termini di risultati per la ricerca scientifica.



# Documentazione a supporto



- Lettera di intenti al CE di riferimento da parte del promotore
- Elenco dei centri coinvolti e dei referenti locali, con lettere di adesione e CV dei PI
- Informativa per la partecipazione allo studio e modulo di consenso informato
- Informativa ed autorizzazione al trattamento dei dati personali.
- (se previsto) Informativa e modulo di consenso per:
  - raccolta campioni biologici
  - conservazione in biobanca di ricerca
- Protocollo in cui siano esplicitati: identificazione dei promotori, sponsor, e responsabili scientifici del registro; obiettivi del registro; criteri di inclusione e di esclusione dei partecipanti; variabili da raccogliere; gestione della qualità dei dati; luoghi e modalità di conservazione degli stessi e sistemi per la sicurezza informatica; governance, inclusa la partecipazione delle associazioni di pazienti, presenza di un comitato di coordinamento (governing board) ed eventualmente di altri comitati deputati a compiti specifici, come la valutazione di richieste di accesso ai dati (ed. data access committee); modalità di informazione dei partecipanti, incluse indicazioni per il ri-consenso dei partecipanti minorenni al compimento dei 18 anni di età, aspetti etici e di tutela della privacy; timeline di progetto con obiettivi intermedi.
- Scheda di raccolta dati -Case report Form (CRF) completa dei campi da compilare con le relative annotazioni e la distinzione tra campi obbligatori e facoltativi.
- Data Management Plan con una descrizione delle modalità di gestione dei dati durante l'arco di vita del progetto e dopo il suo completamento.
- Parere unico del centro Coordinatore
- Curriculum vitae del ricercatore responsabile con elenco delle pubblicazioni rilevanti e dichiarazione relativa ai potenziali conflitti di interesse

# Documenti non necessari per la valutazione dei registri di malattie rare



- Dichiarazione sulla natura osservazionale dello studio clinico. I registri, per definizione, non sono studi.

Per i registri potrebbe essere predisposto un modello di dichiarazione in cui si attesti che le prestazioni e gli esami indicati come campi del registro sono normalmente previsti nella pratica clinica.

- Dichiarazione sulla natura no-profit dello studio. I registri, per definizione, non sono studi.

- Lettera al medico di medicina generale: generalmente le attività di registrazione di dati non comportano conseguenze di tipo clinico.

Un documento per il MMG può avere un senso se il MMG è coinvolto nella raccolta dei dati del registro.

- Piano di analisi statistica: nei registri di malattie rare il tipo di analisi prevista è prevalentemente di tipo descrittivo e la richiesta di un piano di analisi statistica può non essere pertinente.

## Monitoraggio dell'andamento dei registri



- Il CE, in seguito all'approvazione di un registro di malattia rara, dovrebbe poter **monitorare l'andamento** del registro stesso.
- A questo scopo il CE potrà richiedere al Responsabile del Registro una nota che documenti lo svolgimento del progetto con cadenza annuale (es. **numero dei casi inseriti, contributo di ciascun centro partecipante**).
- Il Responsabile Scientifico potrà segnalare eventuali **pubblicazioni scientifiche**.
- **Se il registro non raggiunge gli obiettivi** previsti è pensabile proporre un **emendamento** al protocollo di studio che vada nella direzione di una **semplificazione**, ad esempio una riduzione dei campi nella scheda di raccolta dati.
- Se, **terminato il periodo di finanziamento**, il registro non ha più la possibilità di rimanere operativo, non trovando altre fonti di finanziamento o venendo a mancare un coordinamento efficace, sarebbe comunque importante **mantenere disponibili ed accessibili i dati raccolti** per future ricerche condotte ad hoc o per la eventuale migrazione dei dati del registro all'interno di altri registri dedicati alla stessa patologia o gruppi di patologie simili.
- Qualora il registro fosse ospitato su una **piattaforma** di registri (di malattie rare), le decisioni circa l'operatività dei dati raccolti potrebbe essere assunta dalla piattaforma stessa, con l'accordo delle associazioni di pazienti.



PRESIDENZA  
**UNITÀ DI BIOETICA**

[www.iss.it/presidenza](http://www.iss.it/presidenza)

