

«Questo è uno studio osservazionale in doppio cieco»

«Scusi dottore, ma che intende con doppio cieco?»

«Dottoressa, lo studio è osservazionale perché prendo i pazienti, li randomizzo, ad un gruppo do il farmaco sperimentale, all'altro no e poi OSSERVO gli effetti!»





## Nuove linee guida AIFA sugli studi osservazionali sul farmaco: possibili sinergie?

Sandra Petraglia

SIFEIT

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

Roma

18 marzo 2025

# Dichiarazione di trasparenza/interessi\*

Le opinioni espresse in questa presentazione sono personali e non impegnano in alcun modo l'AIFA

Interessi nell'industria farmaceutica	NO	Attualmente	Da 0 a 3 anni precedenti	oltre 3 anni precedenti
<i>INTERESSI DIRETTI:</i>				
1.1 Impiego per una società: Ruolo esecutivo in una società farmaceutica	<b>X</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.2 Impiego per una società: Ruolo guida nello sviluppo di un prodotto farmaceutico	<b>X</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.3 Impiego per una società: altre attività	<b>X</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
2. Consulenza per una società	<b>X</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
3. Consulente strategico per una società	<b>X</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
4. Interessi finanziari	<b>X</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
5. Titolarità di un brevetto	<b>X</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
<i>INTERESSI INDIRETTI:</i>				
6. Sperimentatore principale	<b>X</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
7. Sperimentatore	<b>X</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
8. Sovvenzioni o altri fondi finanziari	<b>X</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
9. Interessi Familiari	<b>X</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo

\* **Sandra Petraglia**, secondo il regolamento sul Conflitto di Interessi approvato dal CdA AIFA in data 25.03.2015 e pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 15.05.2015 in accordo con la policy EMA /626261/2014 sulla gestione del conflitto di interessi dei membri dei Comitati Scientifici e degli esperti.

N.B. Il compenso ricevuto per questo intervento è regolato dalla contrattazione collettiva.



## Regolamento 536/2014

Articolo 2

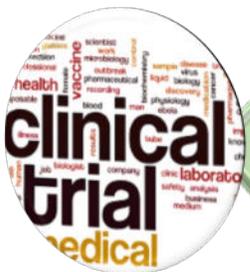
Definizioni



Definizione di studio clinico



Definizione di sperimentazione clinica



Definizioni confuse...

Studio clinico osservazionale

vs.

Sperimentazione clinica a basso livello di intervento

vs.

Sperimentazione a basso livello di intervento no profit

vs.

Studio osservazionale a scopo di lucro

## DECRETO MINISTERIALE 30 novembre 2021

Definizione; normale pratica clinica – indicazioni autorizzate. A fini commerciali o senza scopo di lucro

Istituzione Registro studi osservazionali presso AIFA

Parere di un singolo Comitato etico per gli studi prospettici

Linee guida AIFA per la classificazione e conduzione

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

- Principale normativa di riferimento (post Regolamento 536/2014)
- Incontro AIFA e CET (novembre 2023):
  - breve descrizione di punti rilevanti
  - confronto su aspetti procedurali e regolatori



- 
- Eventuali analisi ed esami aggiuntivi coerenti con quelli previsti nella normale pratica clinica per frequenza e tipologia che non costituiscono un aggravio o disagio per il paziente



## Confronto con i comitati etici

Argomenti con approccio controverso/contributi/revisioni



**Esito survey**



## Confronto con i comitati etici

Argomenti con approccio  
controverso/contributi/revisioni



Esito survey

## Confronto tra:

1. **Registrazione** (AIFA propende per questa soluzione): **41**
2. **e-submission** - l'attuale RSO prevede solo il caricamento del protocollo: **4**

**Obbligo di registrazione** prima della valutazione da parte del Comitato etico.

L'inserimento di uno studio in RSO è **vincolante** per la presa in carico da parte del CE e consente inoltre di garantire la mappatura degli studi osservazionali valutati e condotti a livello nazionale.



**L' AIFA è competente esclusivamente per i farmaci**



**Raccomandazione:**

La presente linea guida si applica a tutte le categorie di studi osservazionali farmacologici ed ha lo scopo di fornire indicazioni sul corretto inquadramento di tali studi clinici e sugli aspetti da prendere in particolare considerazione nelle rispettive attività di valutazione e conduzione.

- Potrebbe tuttavia essere presa quale riferimento anche nelle attività di valutazione degli studi osservazionali non farmacologici, in considerazione dell'analogia impostazione metodologica applicata.

- Raccolte di dati non finalizzate alla pubblicazione scientifica; (ad es. tesi di laurea che non hanno una impostazione metodologica tale da farle ricadere sotto la definizione di studio clinico).
- Analisi di dati clinici, effettuata nell'ambito delle strutture ospedaliere e istituzioni, ai fini organizzativi e gestionali.
- Raccolte e analisi di dati su aspetti organizzativi, strutturali e gestionali di organizzazioni sanitarie, quando l'unità statistica non è il singolo soggetto.



### **Confronto per:**

- Altri ambiti per i quali la linea guida non è applicabile.

The rules governing medicinal products in the European Union  
 VOLUME 10 - Guidance documents applying to clinical trials

## CLINICAL TRIALS REGULATION (EU) NO 536/2014

### QUESTIONS & ANSWERS

#### VERSION 7

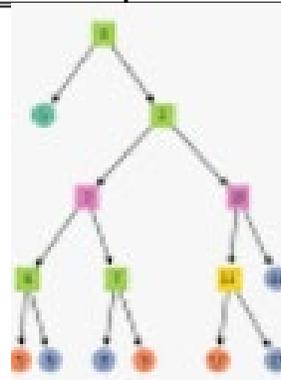
Amended and endorsed through written procedure  
 by the Clinical Trials Coordination and Advisory Group



### Annex I: Decision tree to establish a whether a study is a “clinical trial”

This algorithm and its endnotes will help you answer the question on whether a given investigation on humans is a clinical trial governed by the Regulation EU No 536/2014. Please start in column A and follow the instructions. Additional information is provided in the notes at the end of the table. If you have doubts about the answer to any of the questions contact the national contact point(s) of the Member State(s) Concerned.

A	B	C	D	E
---	---	---	---	---



## 5. Altre tipologie di studi osservazionali

**5.1 Studi retrospettivi relativi ad usi non autorizzati.** Studi retrospettivi relativi ad usi non autorizzati, studi di farmacogenetica/farmacogenomica, registri, raccolta dati on-line senza il diretto coinvolgimento di personale medico qualificato.



home > Accesso al farmaco > Accesso precoce e uso off-label

[Accesso precoce al farmaco e uso off-label](#)

[Accesso precoce e uso off-label >](#)

[Legge 648/1996 >](#)

[Farmaci a uso compassionevole >](#)

## 6. Protocollo

Ogni studio osservazionale deve fondarsi su un protocollo nel quale deve essere chiaramente valutabile l'ipotesi della ricerca, i risultati attesi, il tipo di studio osservazionale....

### 6.1 Modifiche al protocollo

E' compito e responsabilità del promotore valutare se una **modifica** sia da ritenersi **sostanziale**.



- Il consenso informato semplificato (normale pratica clinica): eventuali procedure aggiuntive, relativa assicurazione, ecc. e chiara **informazione** sulla **possibilità di ritirare il consenso in qualsiasi momento**.
- **E' invece necessario acquisire il consenso al trattamento dei dati personali.**

### **Raccomandazione:**

- Predisposizione di una modulistica unica nazionale (es: modello informativa privacy).
- Sul tema della privacy sarebbe utile il **confronto preventivo con il Garante** per la Protezione dei Dati Personali, al fine di individuare eventuali **misure semplificative per gli studi osservazionali retrospettivi** e per gli **studi condotti su dati genetici**.



**GPDP**

GARANTE  
PER LA PROTEZIONE  
DEI DATI PERSONALI

- 🌐 **Regole deontologiche per trattamenti a fini statistici o di ricerca scientifica ai sensi degli artt. 2-quater e 106 del Codice - 9 maggio 2024 [10016146]**

- **Dichiarazione sulla natura osservazionale dello studio:** per tutti gli studi, indipendentemente dalla direzionalità e dal disegno di studio
- **Elenco documentazione da presentare (modulistica)**
- Elenco delle informazioni riguardanti il responsabile e gli sperimentatori coinvolti e la sede in cui si svolgerà lo studio, al fine di consentire eventuali accertamenti ispettivi; **per CV e DoI è raccomandato l'utilizzo dei moduli pubblicati sul sito AIFA relativamente alla parte II del dossier delle sperimentazioni cliniche.**



- **Formale approvazione del Comitato etico unico** per tutti gli studi osservazionali, indipendentemente dal disegno
- Rilascio del parere **entro 45 giorni** dalla data di presentazione di una domanda completa (possibilità di clock stop)
- Parere **valido per tutti i centri nei quali sarà svolto lo studio.**



### **Confronto per:**

- la definizione delle tempistiche di valutazione:

Grande variabilità nelle risposte, **mediana 45 giorni totali con clock stop di 30 giorni** e tempistiche simili o potenzialmente più corte per gli emendamenti

- Gestione degli emendamenti non sostanziali: **notifica in formato cartaceo (?email/PEC) al solo CE.**

- **Convenzione amministrativa** da parte del Direttore generale del centro, a conferma anche della fattibilità locale dello studio.
- **Tariffa per gli studi osservazionali profit**, pubblicata sul sito istituzionale del Comitato etico.
- Comunicazione di **avvio** dello studio (nel primo centro) e **conclusione** dello studio in Italia trasmessi al RSO entro 30 giorni dall'apertura/chiusura dello studio.
- **Riassunto dei risultati** inviato al RSO entro 12 mesi dalla conclusione (in Italia per studi nazionali/nel mondo per studi multinazionali).



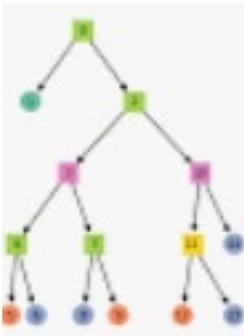
### Confronto per:

- Gli aspetti non specificatamente descritti dalla Linea Guida (es. conservazione dei documenti): si intendono applicabili le regole previste per le sperimentazioni cliniche? **Risultato variabile, mediana 7 anni**



**Non è prevista una valutazione obbligatoria da parte dell'AIFA sugli studi osservazionali farmacologici.**

Tuttavia, **AIFA può entrare nel merito degli studi al presente provvedimento**, laddove lo ritenga opportuno in base alla normativa vigente 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 ...



Studi  
osservazionali non  
farmacologici

### Registro Studi Osservazionali

 [info\\_rso@aifa.gov.it](mailto:info_rso@aifa.gov.it)



# GPDP

GARANTE  
PER LA PROTEZIONE  
DEI DATI PERSONALI

## OBIETTIVI

- Ricercare e consultare Studi Osservazionali con i relativi risultati
- Creare e partecipare al ciclo di vita e di gestione di nuovi Studi Osservazionali
- Accedere a reportistica e dati sugli Studi Osservazionali di propria competenza

## UTENTI

- AIFA
- CRO, Promotori, Comitati Etici Ricercatori e Centri di Sperimentazione
- Regioni e cittadini

## Manuali

- profilo Richiedente
- profilo Comitato etico
- profilo Utente esterno



*(<https://www.aifa.gov.it/registro-studi-osservazionali>)*

GUIDANCE DOCUMENT

# Considerations for the Use of Real-World Data and Real-World Evidence To Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products

*Guidance for Industry*

AUGUST 2023

[Download the Final Guidance Document](#)

[Read the Federal Register Notice](#)

Final

Level 1 Guidance

[Share](#)

[Post](#)

[LinkedIn](#)

[Email](#)

[Print](#)

## The New FDA Real-World Evidence Program to Support Development of Drugs and Biologics

### What's Changed? – Availability of 'Big Data'



## FDA Approves New Use of Transplant Drug Based on Real-World Evidence

[Share](#) [Tweet](#) [LinkedIn](#) [Email](#) [Print](#)

**Data:** US Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR) data on all lung transplants in US during 1999-2017

**Design:** non-interventional (observational) treatment arm compared to historical controls

**Review:** FDA determined this non-interventional study w/ historical controls to be *adequate and well-controlled*. Of note, outcomes of organ rejection and death are virtually certain without therapy, and the dramatic effect of treatment helps to preclude bias as explanation of results.

<https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-new-use-transplant-drug-based-real-world-evidence>

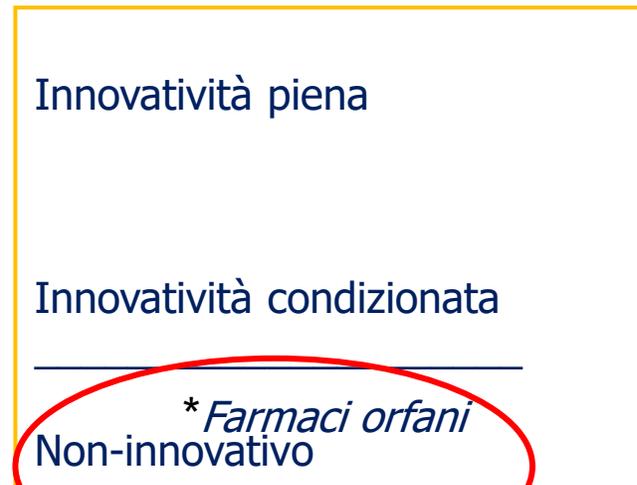
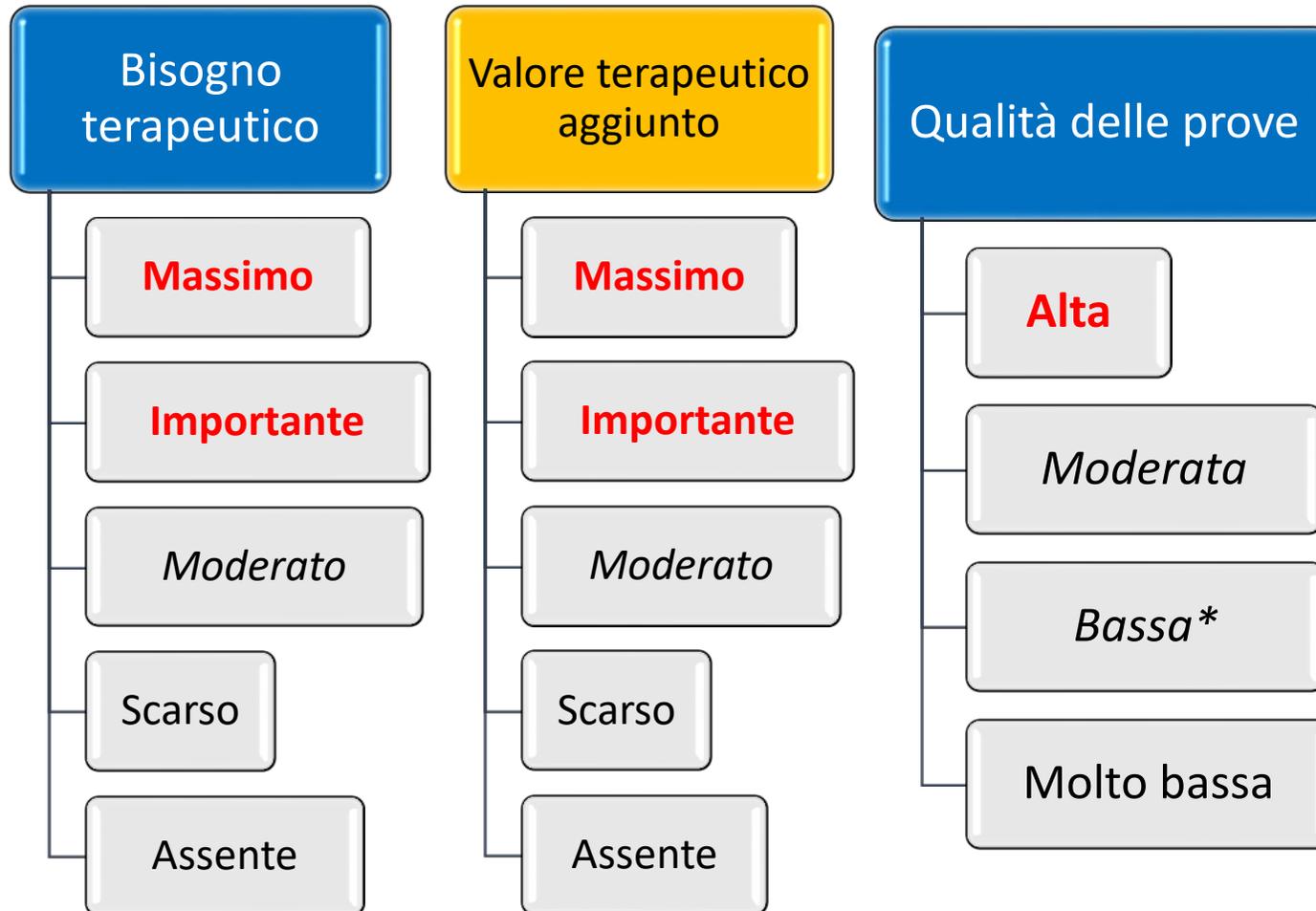
*Adattato da: John Concato, MD, MS, MPH  
FDA*

## Fascicolo sanitario elettronico

60.000.000 population=  
60.000.000 health records



## Valutazione dell'innovatività



**The Assessment of the Innovativeness of a New Medicine in Italy**

Filomena Fortinguerra<sup>††</sup>, Serena Perna<sup>†</sup>, Roberto Marini, Alessandra Dell'Utri, Maurizio Trapanese, Francesco Trotta and Scientific & Technical Committee (Commissione Tecnico-Scientifica, CTS) of Italian Medicines Agency-AIFA<sup>†</sup>

Email: [s.petraglia@aifa.gov.it](mailto:s.petraglia@aifa.gov.it)



***Grazie per l'attenzione!***

[www.aifa.gov.it](http://www.aifa.gov.it)

