

Studi osservazionali: le nuove linee guida AIFA

A distanza di oltre 16 anni dalla prima regolamentazione sugli studi osservazionali sui farmaci, introdotta dall'AIFA nel 2008¹, è stata pubblicata la nuova "Linea guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci"². Da parecchi anni, diversi gruppi di lavoro del settore proponevano di chiarire aspetti critici che creavano difficoltà interpretative al momento della stesura di un protocollo di studio e dell'esame da parte dei comitati etici. Questo intento di chiarimento si riflette in un testo dell'allegato tecnico che è passato dalle 6 pagine nel 2008 alle 17 pagine attuali.

I ricercatori che conducono studi osservazionali, e i comitati etici chiamati a valutarli, trovano ora molti più dettagli per "evitare che una sperimentazione sia erroneamente classificata come uno studio osservazionale e viceversa"².

Naturalmente, non è cambiata la definizione di studio osservazionale, inteso come "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"². Non è neppure cambiata la definizione "regolatoria", che richiama i requisiti che distinguono uno studio osservazionale farmacologico da una sperimentazione clinica:

1. il farmaco deve essere prescritto e somministrato nelle condizioni d'uso autorizzate all'immissione in commercio in Italia;
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..."².

Si tratta di requisiti tesi innanzitutto a evitare che uno studio osservazionale "prospettico" non mascheri una sperimentazione clinica. In un protocollo "prospettico" riguardante lo studio di una indicazione non autorizzata, o decisioni terapeutiche e di follow-up diverse dalla normale pratica clinica, vi è infatti un rischio elevato che la decisione assistenziale non sia "chiaramente separata dalla decisione di includere il paziente nello studio".

Viceversa, i primi due requisiti sopra riportati non possono essere applicati nel caso di studi osservazionali effettivamente "retrospettivi". A posteriori, magari a distanza di anni da quando si siano verificati sia l'uso non autorizzato che gli esiti di interesse associati, sarebbe irragionevole etichettare come sperimentazione clinica un protocollo di studio osservazionale nel quale la decisione di condurre uno studio è chiaramente indipendente da quella di prescrivere il farmaco.

Andrebbe forse chiarito meglio il requisito che "la firma del consenso informato sottoscritto dal paziente per l'utilizzo del farmaco è antecedente alla data di presentazione dello studio osservazionale proposto". Se, ad esempio, sono passati parecchi anni dal momento di una prescrizione off-label, un contesto quindi nel quale la prescrizione è ovviamente indipendente dall'inclusione di un paziente in uno studio, potrebbe essere impossibile verificare la presenza o meno del consenso informato sottoscritto dal paziente. Lo stesso vale per gli studi osservazionali condotti a partire dai dati sanitari correnti raccolti all'interno del SSN (il cosiddetto uso secondario dei dati), contesto non citato espressamente nella nuova linea guida. In questo ambito si apre un problema

*Giuseppe Traversa, Epidemiologo, Roma – giuseppetraversa24@gmail.com

più generale, che va ben al di là di questa linea guida, di come riuscire a condurre studi epidemiologici nel rispetto delle norme europee e nazionali sulla privacy, cosa che attualmente, in Italia, è molto più difficoltosa di quanto non avvenga in buona parte dei Paesi europei.

Fra gli elementi di novità rispetto al passato, la nuova Linea guida rende obbligatorio il parere del comitato etico per tutti gli studi osservazionali farmacologici, e non solo per gli studi osservazionali con raccolta dati prospettica. Si tratta di una decisione corretta, in quanto per verificare se la classificazione proposta dal ricercatore è appropriata, è comunque necessario che il comitato etico esamini nel merito il protocollo di studio.

Correttamente, inoltre, la Linea guida “non entra nel merito delle specifiche metodologie e relativi disegni di studio osservazionale”. Non si trova quindi una definizione di cosa sia uno studio di coorte, o uno studio di prognosi. In maniera parzialmente inattesa viene invece data la seguente definizione riduttiva di “registro”, come semplice “strumento di raccolta dati”. I registri sono anche citati fra le categorie alle quali non si applica la Linea guida, in quanto strumenti mirati “alla raccolta sistematica e continua di dati senza un endpoint definito”, anche se subito dopo si precisa che “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”.

I registri che raccolgono informazioni sui farmaci, tuttavia, siano essi identificati come registri di “farmaco” o di “patologia” o di “pazienti”, sono di norma definiti come strumenti organizzati di raccolta dati uniformi (clinici e di altro tipo) per finalità predefinite, come ad esempio la valutazione delle caratteristiche di uso di un farmaco e/o gli effetti

sulla salute³. Non è utile derubricare un registro a una semplice scheda di raccolta dati amministrativi senza una finalità precisa. Sarebbe inaccettabile che un ricercatore (o una struttura pubblica o privata) possa decidere, al di fuori di una norma ad hoc, di attivare un registro con una raccolta di dati sui farmaci, senza che alle spalle ci sia un protocollo di studio, approvato da un comitato etico, che chiarisca le caratteristiche e le finalità della rilevazione. Se l’obiettivo era invece di tenere fuori dalla Linea guida i registri AIFA, sarebbe stato preferibile esplicitarlo. Ma anche per i registri AIFA conviene tenere ben distinto il rispetto dei criteri di eleggibilità e le verifiche eventualmente associate al rimborso, dalla conduzione di analisi sui dati raccolti che si configurano come veri e propri studi osservazionali.

Infine, nel primo periodo di applicazione della nuova Linea guida, sarà utile prevedere di pubblicare le domande di chiarimento che sicuramente arriveranno da ricercatori, comitati etici, strutture sanitarie, insieme alle risposte fornite, in modo da arricchire la linea guida ed eventualmente introdurre le necessarie modifiche, senza dover attendere altri 16 anni.

1. AIFA. Determinazione 20 marzo 2008 “Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci”. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2008/03/31/08A02109/sg>
2. AIFA. Determinazione 425-2024 “Linea guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci”. <https://www.aifa.gov.it/-/linea-guida-per-la-classificazione-e-conduzione-degli-studi-osservazionali-sui-farmaci>
3. European Medicines Agency (EMA). Guideline on registry-based studies. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-registry-based-studies_en.pdf-0