

A cura di Francesco Enrico Bernardini  
Area Legislazione SIFO  
sifo.legislazione@gmail.com

## Gli studi osservazionali sui farmaci: il DM 30 aprile 2015

Il Decreto del Ministero della Salute (DM) 30 Aprile 2015 ha innovato la normativa sugli studi osservazionali, introducendo nel nostro ordinamento gli studi sulla sicurezza dopo l'autorizzazione, nella normativa europea definiti Post-Authorisation Safety Studies o PASS.

La normativa sugli studi osservazionali, di cui sopra, in ambito europeo è collegata alle procedure di concessione dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) e al sistema di gestione del rischio del titolare dell'AIC, costituendo un continuum sicché le informazioni raccolte dagli studi possono determinare modifiche all'AIC.

Gli studi osservazionali applicati ai farmaci sono finalizzati a conoscere il profilo di sicurezza dei medicinali nelle normali condizioni cliniche d'uso, per definirne l'efficacia clinica, per valutare l'appropriatezza prescrittiva e per valutazioni di tipo farmaco economico.<sup>1</sup>

Questi studi non comportano un rischio aggiuntivo per i soggetti ai quali sono offerte le migliori condizioni di assistenza clinica.<sup>1</sup>

In base al combinato disposto del D. Lvo 211/2003 e della Determina AIFA 20 marzo 2008 "Linee guida per gli studi osservazionali dei medicinali", le caratteristiche di uno studio osservazionale sono:

1. il farmaco deve essere prescritto all'interno delle indicazioni d'uso autorizzate all'immissione in commercio in Italia;
2. la prescrizione del farmaco fa 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 nello studio;
4. le procedure diagnostiche e valutative devono corrispondere alla pratica clinica corrente.

"Le linee guida per gli studi osservazionali sui farmaci" individuano i seguenti tipi di studi clinici:

- studi di coorte prospettici;
- altri studi osservazionali:
  - Coorte retrospettivi;
  - Studi caso controllo;
  - Studi solo su casi (case cross over e case series);
  - Studio trasversale;
  - Studio di appropriatezza.

Le reazioni avverse ai medicinali devono essere segnalate analogamente a quanto previsto dalla normativa attualmente in vigore (vedasi DM 30 aprile 2015 art 22) per le segnalazioni spontanee. Le segnalazioni provenienti da questi studi devono essere inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza, perché sono equiparate alle segnalazioni spontanee.<sup>2,3</sup> Le segnalazioni in questione sono registrate nel modulo post-market di Eudravigilance.



Il DM 30 aprile 2015 disciplina la gestione degli studi post autorizzazione. L'articolo 6, comma 1, prevede che l'AIFA possa imporre l'obbligo al titolare dell'AIC, dopo aver rilasciato un'autorizzazione all'immissione in commercio:

1. *“di effettuare uno studio sulla sicurezza dopo l'autorizzazione se esistono problematiche quanto ai rischi per un medicinale autorizzato. Se sussistono le stesse problematiche di sicurezza in merito a più di un medicinale, l'AIFA, previa consultazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, invia ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio interessati a effettuare uno studio congiunto sulla sicurezza dopo l'autorizzazione;*
2. *di effettuare uno studio sull'efficacia dopo l'autorizzazione qualora le conoscenze della malattia o la metodologia clinica indichino che le precedenti valutazioni dell'efficacia potrebbero essere riviste in misura significativa. L'obbligo di effettuare lo studio sull'efficacia dopo l'autorizzazione è basato sugli atti delegati adottati a norma del comma 5, tenendo conto degli orientamenti scientifici di cui all'articolo 41.”*

Il comma successivo stabilisce che l'imposizione dell'obbligo è motivata e notificata per iscritto, e comprende gli obiettivi e le scadenze per la presentazione e l'effettuazione dello studio.

Il comma 3 permette al titolare dell'AIC di presentare le osservazioni scritte all'AIFA in risposta all'imposizione dell'obbligo fissato, entro trenta giorni dal ricevimento della notifica scritta dell'obbligo stesso. La scadenza per presentare le osservazioni sono fissate da AIFA.

Successivamente il comma 4 dispone che l'AIFA possa annullare o confermare l'obbligo sulla base delle osservazioni scritte presentate dal titolare dell'AIC. Se l'AIFA conferma l'obbligo, l'AIC è modificata per inserirne quale condizione dell'autorizzazione l'obbligo citato ed il sistema di gestione del rischio è aggiornato

Inoltre, il comma 5 prevede che *“Con provvedimento del Ministero della Salute su proposta dell'AIFA sono adottate misure supplementari alle disposizioni di cui all'art. 5, ed ai commi 1, 2, 3 e 4 del presente articolo, in conformità a quanto previsto dagli atti delegati adottati dalla Commissione Europea ai sensi dell'art. 22-ter della Direttiva 2001/83/CE”*

Di conseguenza il comma 6 precisa che *“Il titolare dell'AIC inserisce nel proprio sistema di gestione del rischio le condizioni di cui all'art. 5 e dei commi 1, 2, 3 e 4 del presente articolo.”*

Concludono l'articolo i commi 7 e 8 determinando obblighi specifici di comunicazione tra le Autorità Competenti coinvolte e i titolari delle autorizzazioni in commercio:

*“7. L'AIFA informa l'EMA delle autorizzazioni all'immissione in commercio che ha rilasciato subordinandole a condizioni di cui all'art. 5 e dei commi 1, 2, 3 e 4 del presente articolo.*

*8. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornisce immediatamente all' AIFA tutte le informazioni nuove che possano implicare modifiche delle informazioni o dei documenti di cui agli articoli 8, paragrafo 3, 10, 10-bis, 10-ter e 11 o all'art. 32, paragrafo 5, o all'allegato I della Direttiva 2001/83/CEE. In particolare, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio comunica immediatamente all'autorità nazionale competente i divieti o le restrizioni imposti dalle autorità competenti di qualsiasi Paese nel quale il medicinale è immesso in commercio e qualsiasi altro nuovo dato che possa influenzare la valutazione dei benefici e dei rischi del medicinale interessato. Le*

*informazioni comprendono i risultati positivi e negativi degli studi clinici o di altri studi per tutte le indicazioni e per tutti i gruppi di pazienti, presenti o non presenti nell'autorizzazione all'immissione in commercio, nonché i dati relativi a usi del medicinale non conformi alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio."*

Lo stesso Decreto Ministeriale disciplina poi agli articoli da 35 a 39 la gestione degli studi clinici sulla sicurezza dopo l'autorizzazione, denominati PASS nella normativa europea.

Le disposizioni del Decreto si applicano ai sensi dell'articolo 35, comma 1, agli studi sulla sicurezza non interventistici che sono condotti sul territorio nazionale dopo l'AIC. Lo studio è avviato, gestito e finanziato dal titolare AIC su base volontaria oppure in conformità agli obblighi previsti dagli articoli 5 e 6 del DM. Ciò non di meno il comma si conclude ricordando che *"Sono comunque fatte salve le norme nazionali e dell'Unione volte a garantire il benessere e i diritti dei partecipanti agli studi sulla sicurezza non interventistici dopo l'autorizzazione."* Il secondo comma dell'articolo 35 vieta agli studi di promuovere l'utilizzo del medicinale.

A sua volta riguardo il compenso degli operatori sanitari il terzo comma precisa che: *"per la partecipazione agli studi non interventistici dopo l'autorizzazione, agli operatori sanitari spetta esclusivamente il rimborso delle spese sostenute e una indennità compensativa del tempo impiegato che sono gestiti per il tramite dell'amministrazione di riferimento del centro clinico."*

In merito alla gestione dello studio da parte del titolare dell'AIC si fa riferimento ai commi 4, 5 e 6

Secondo il comma 4 il titolare dell'AIC presenta all'AIFA il protocollo e le relazioni di avanzamento dello studio.

Il comma 5 prevede l'obbligo di trasmettere entro 12 mesi dal termine della raccolta dati la relazione finale all'AIFA e alle Autorità Competenti degli Stati Membri in cui lo studio è stato condotto.

Durante lo svolgimento dello studio, secondo il comma 6, il titolare AIC è tenuto a monitorare i dati emersi e ad esaminare le conseguenze sul rapporto rischio/beneficio del medicinale. *"qualsiasi nuova informazione in grado di influire sulla valutazione del rapporto di rischio/beneficio del medicinale è comunicata all'AIFA, ai sensi dell'articolo 7"* del DM 30 aprile 2015. *"Tale obbligo non pregiudica l'informazione sui risultati degli studi che il titolare dell'AIC mette a disposizione attraverso i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza di cui all'art. 25"*. Il comma 7 precisa che gli articoli 36 - Protocollo degli studi - 37 -Modifiche del protocollo- 38 -Rapporto finale degli studi- e 39 -Modifiche dell'AIC a seguito degli studi- si applicano esclusivamente agli studi di cui al comma 1, cioè agli studi sulla sicurezza non interventistici condotti sul territorio nazionale dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio, effettuati conformemente ad un obbligo imposto a norma degli articoli 5 o 6 del DM.

Il comma 8 prevede che l'AIFA possa fornire ulteriori procedure per l'applicazione dell'articolo.

Gli studi PASS sono notificati, come precisato dal comma 9, tramite il Registro degli Studi Osservazionali attivo presso AIFA.

L'articolo 36 definisce la procedura d'approvazione per il protocollo degli studi PASS. Infatti il primo comma recita: *"Prima di svolgere uno studio il titolare dell'AIC presenta la bozza del protocollo al comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, di cui all'art 46 della Direttiva 2001/83/CE ad eccezione degli*



studi che si svolgono solo sul territorio italiano. Per tali studi il titolare dell'AIC presenta una bozza di protocollo all'AIFA, che stabilisce lo studio ai sensi dell'art. 6" del DM.

L'AIFA o il comitato per la valutazione dei rischi per la farmacovigilanza visto il disposto del comma 2 hanno 60 giorni di tempo per rispondere in merito alla valutazione della bozza del protocollo. A seconda della fattispecie può essere rilasciata:

- una lettera di approvazione delle bozza del protocollo;
- una lettera di obiezione, che riporta dettagliatamente i motivi dell'obiezione, nei seguenti casi:
  - qualora si ritenga che lo svolgimento dello studio promuova l'uso del medicinale;
  - qualora si ritenga che il disegno dello studio non corrisponda ai suoi obiettivi;
- una lettera che notifica al titolare dell'AIC che lo studio è una sperimentazione clinica compresa nell' ambito d'applicazione del Decreto Legislativo 24 giugno 2003 n. 211, e successive modificazioni – lo studio viene considerato interventistico.

Di conseguenza il comma 3 dispone che gli studi clinici possano iniziare solo se è stata concessa l'approvazione scritta da parte di AIFA o del comitato per la valutazione dei rischi per la farmacovigilanza.

In quest'ultimo caso, secondo il comma 4, una volta ottenuta la lettera di approvazione del comitato, il titolare dell'AIC trasmette il protocollo alle Autorità Competenti degli Stati Membri in cui si dovrà svolgere lo studio.

Il comma 5 ricorda che, in Italia, il Titolare AIC conduce lo studio sulla base del protocollo approvato secondo le modalità di conduzione degli studi osservazionali sui farmaci definite da AIFA.<sup>4</sup>

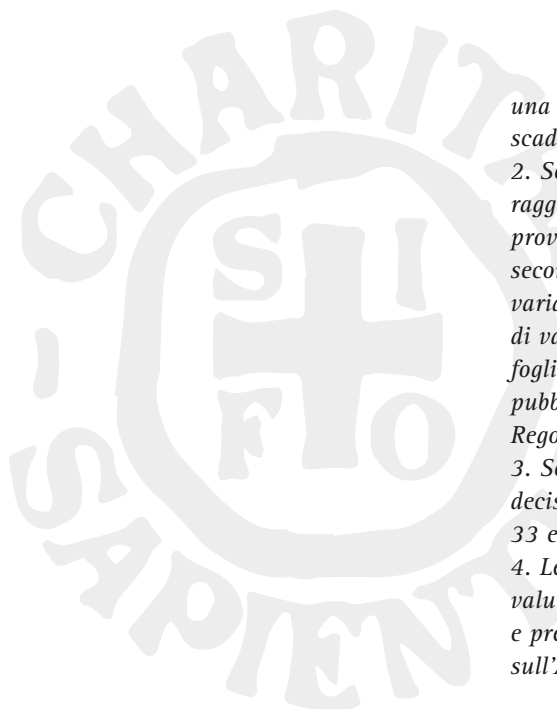
Come stabilisce l'articolo 37 del DM, le modifiche sostanziali al protocollo dopo l'avvio degli studi vanno presentate, prima della loro applicazione, all'AIFA o al comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza. Le modifiche vengono valutate dall'AIFA o dal comitato che comunicano al Titolare AIC l'approvazione o l'obiezione. Il Titolare a sua volta dovrà dare comunicazione agli Stati Membri in cui lo studio è condotto.

L'articolo 38 detta le disposizioni in merito al rapporto finale degli studi. Dopo la conclusione dello studio il rapporto finale viene presentato al comitato per la valutazione dei rischi per la farmacovigilanza o all'AIFA entro 12 mesi dal termine della raccolta dei dati. È prevista anche una concessione di una deroga scritta dal comitato o dall'AIFA.

Il titolare deve valutare se i risultati dello studio hanno un impatto sulle condizioni dell'AIC e, se necessario, presenta la domanda di variazione per l'AIC all'AIFA o alle autorità nazionali competenti. Insieme al rapporto finale dello studio, il titolare AIC presenta la sintesi dello studio in formato elettronico all'AIFA o al comitato.

L'articolo 39 illustra le modalità di modifica dell'AIC susseguenti ai risultati degli studi. Il ruolo del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza è fondamentale per l'istruzione della procedura.

*“1. Quando il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza adotta una raccomandazione per la variazione, sospensione o revoca dell'AIC per un medicinale autorizzato ai sensi della Direttiva 2001/83/CE, l'AIFA concorda con gli altri Stati membri rappresentati all'interno del gruppo di coordinamento*



*una posizione sulla questione che tiene conto della raccomandazione e include le scadenze per l'attuazione della posizione concordata.*

*2. Se all'interno del gruppo di coordinamento gli Stati membri rappresentati raggiungono un accordo sull'azione da adottare all'unanimità, l'AIFA adotta i provvedimenti necessari per modificare, sospendere o revocare l'AIC in questione, secondo le scadenze stabilite nell'accordo. Se è raggiunto un accordo sulla variazione, il titolare dell'autorizzazione presenta all'AIFA idonea domanda di variazione, comprendente il riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglio illustrativo aggiornati entro le scadenze di attuazione stabilite. L'accordo è pubblicato sul portale web europeo dei medicinali istituito a norma dell'art. 26 del Regolamento (CE) n. 726/2004 e sul portale dell'AIFA.*

*3. Se non si raggiunge un accordo all'unanimità, l'AIFA si conforma alla decisione adottata dalla Commissione che applica la procedura di cui agli articoli 33 e 34 della Direttiva 2001/83/CE.*

*4. Le disposizioni di cui ai commi 1, 2 e 3 si applicano quando il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, basandosi sui risultati dello studio e previa consultazione del titolare dell'autorizzazione, adotta raccomandazioni sull'AIC, ai sensi dell'art. 107-octodecies della Direttiva 2001/83/CE."*

#### **RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI**

1. Determinazione AIFA 20 marzo 2008 "Linee guida per gli studi osservazionali sui farmaci" GU 31-3-2008 n.76 SO.
2. Come definito dalla "FAQ per la gestione delle segnalazioni nell'ambito della Rete Nazionale di Farmacovigilanza".
3. Il modello unico di segnalazione di sospetta reazione avversa contiene il campo necessario per dichiarare il titolo dello studio clinico.
4. Per l'archivio dei documenti tecnici e delle determinate AIFA in materia vedasi l'indirizzo <https://www.agenziafarmaco.gov.it/riclin/it/node/3>.