



Convegno FICOG – AIOM – GIDM

«Nuova normativa in ambito di sperimentazione clinica – Istruzioni operative»

Milano, 14 Giugno 2022



Come cambia la ricerca osservazionale in Italia

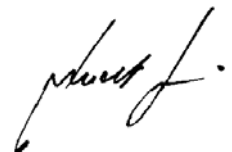
Gualberto Gussoni

Direttore Scientifico FADOI - Società Scientifica di Medicina Interna

Componente Healthcare Professional Working Party European Medicines Agency (EMA)

Disclosure

Employment	No conflict of interest to disclose
Research support	No conflict of interest to disclose
Scientific advisory board	No conflict of interest to disclose
Consultancy	No conflict of interest to disclose
Speakers bureau	Werfen
Major stockholder	No conflict of interest to disclose
Patents	No conflict of interest to disclose
Honoraria	No conflict of interest to disclose
Travel support	No conflict of interest to disclose
Other	No conflict of interest to disclose



Ringrazio Celeste e Carmine per la fiducia ma ...

... Non riesco a prevedere il futuro
come il Divino Otelma ...



... Non riesco a fare magie per
cambiare le cose come Harry Potter ...



La volontà istituzionale di una revisione normativa ...

Legge 3 - 11 Gennaio 2018

n) **revisione della normativa relativa agli studi clinici senza scopo di lucro e agli studi osservazionali**, al fine di facilitarne e sostenerne la realizzazione, in particolare per le sperimentazioni cliniche a basso livello di intervento, anche prevedendo forme di coordinamento tra i promotori, con l'obiettivo di migliorare la pratica clinica e di acquisire informazioni rilevanti a seguito dell'immissione in commercio dei medicinali;

Decreto Legislativo n. 52 - 14.05.2019

6-ter. Con decreto del Ministro della salute, **da emanarsi entro il 31 ottobre 2019**, sentito il Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici, **sono stabilite misure volte a facilitare e sostenere la realizzazione degli studi clinici senza scopo di lucro e degli studi osservazionali** e a individuare le modalità di coordinamento tra i promotori, pubblici e privati, nell'ambito della medesima sperimentazione clinica o studio clinico, anche al fine di acquisire informazioni a seguito dell'immissione in commercio dei medicinali. Con il medesimo decreto sono introdotti criteri per identificare le tipologie e i requisiti delle sperimentazioni senza scopo di lucro e le sperimentazioni con collaborazione tra promotori pubblici e privati, nonché per disciplinare le modalità di cessione dei dati relativi alla sperimentazione al promotore e la loro utilizzazione a fini di registrazione.»;

Trascorsi 4 anni ...

Decreto Ministero della Salute - 30 Novembre 2021

c) per «studio osservazionale» si intendono gli studi di cui all'art. 2, comma 2, punto 4 del regolamento (UE) n. 536/2014, il cui protocollo abbia per oggetto di studio i farmaci nell'ambito della normale pratica clinica secondo le indicazioni autorizzate. Gli studi osservazionali possono essere sia senza scopo di lucro, sia a scopo di lucro. Per la qualifica di studio osservazionale senza scopo di lucro è necessaria la ricorrenza di tutti i requisiti di cui alla precedente lettera a), numeri 1, 2, 3 e 4.

Art. 6.

Studi osservazionali

1. La presentazione degli studi osservazionali e la relativa documentazione devono essere inserite dal promotore nel Registro studi osservazionali presso l'AIFA, secondo la modulistica pubblicata nella rispettiva sezione del portale istituzionale della medesima Agenzia.

2. Gli studi osservazionali farmacologici prospettici possono essere avviati solo dopo aver ricevuto parere favorevole da parte del Comitato etico competente, valido per tutti i centri nei quali sarà svolto lo studio.

3. Mediante provvedimento di AIFA, da adottarsi entro trenta giorni dall'entrata in vigore del presente decreto, sono definite le nuove linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci. Tale documento è pubblicato nella sezione del portale istituzionale di AIFA dedicata al Registro studi osservazionali.

Siamo fermi alla Determinazione ALFA 20 marzo 2008

Linee guida per la classificazione e la conduzione degli studi osservazionali sui farmaci



Mi sono sempre sembrate scritte bene, in maniera chiara



Formalmente riguardano solo il farmaco

La declinazione pratica è stata come sempre conservativa (parere anziché notifica ...)

Privacy ... districarsi fra ...



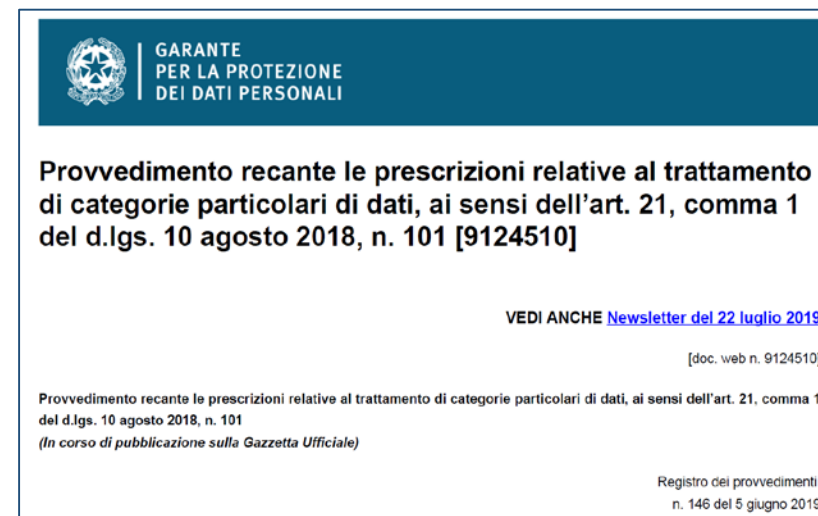
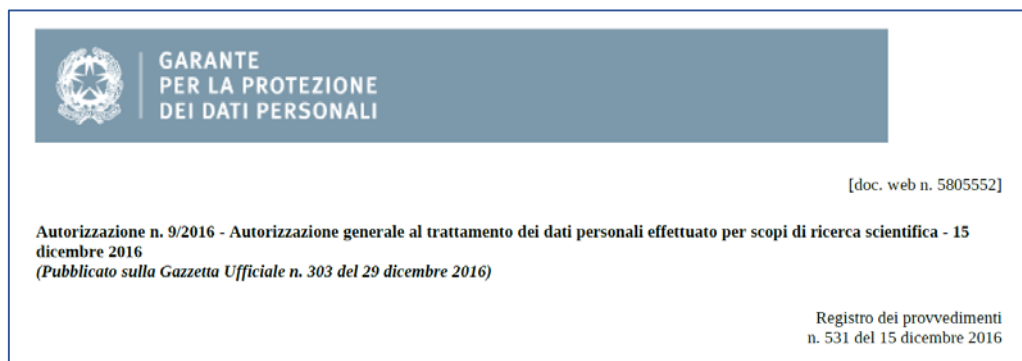
General Data Protection Regulation



Decreto Legislativo 101/2018 attuazione GDPR



Doveva essere abrogato, è stato aggiornato ...



Dalle Autorizzazioni generali al Provvedimento / Prescrizione 146/2019?

Attenzione a scoperchiare ...



... il vaso di Pandora ...
gli studi retrospettivi

L'Europa dice qualcosa?

Gazzetta ufficiale

L 150

dell'Unione europea



**Non si applica agli studi non interventistici,
forse non è un male ... o forse sì ...**

57° anno

27 maggio 2014

I Atti legislativi

REGOLAMENTI

★ Regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE⁽¹⁾

1

Lo European Health Data Space – EHDS (2026?)

Il 3 Maggio 2022 la Commissione Europea ha lanciato la proposta di **Regolamento** (adozione prevista alla fine del 2023 + disciplina transitoria) **sulla definizione dello Spazio Europeo per i Dati Sanitari**.

Obiettivi

- consentire all'UE di sfruttare appieno i vantaggi del progresso tecnologico e del riutilizzo sicuro dei dati sanitari
 - conferire ai cittadini il controllo sui propri dati sanitari personali elettronici e un accesso nazionale e transfrontaliero, e sostenendo la loro libera circolazione (uso primario dei dati)
- Il sistema coerente, affidabile ed efficiente per **l'utilizzo dei dati sanitari per la ricerca, l'innovazione**, l'elaborazione delle politiche e le attività normative (uso secondario dei dati).

Lo spazio europeo dei dati sanitari si rifà al *Regolamento generale sulla protezione dei dati (GDPR)*, alla *proposta di atto sulla governance dei dati*, al *progetto di normativa sui dati* e alla *direttiva sulla sicurezza delle reti e dei sistemi informativi*. Essendo trasversali, tali atti prevedono norme che si applicano anche al settore sanitario. Tuttavia, data la sensibilità dei dati sanitari, il Regolamento sullo Spazio Europeo dei Dati Sanitari definisce norme più specifiche.



E le cartelle cliniche elettroniche e i “Clinical Data Repository” aziendali?
E il Fascicolo Sanitario Elettronico?

Perché la revisione normativa ancora non c'è?

- Le Istituzioni sono state impegnate a gestire CoViD-19 (dal 2020)
- In generale le priorità per le Istituzioni preposte sono altre (se ci fosse una Agenzia Nazionale della Ricerca?)
- Vanno gestite una serie di «sovrastrutture» (Europa? Conferenza Stato-Regioni? Garante Privacy? etc. etc.)
- La materia è in significativa evoluzione → cosa intendiamo per «ricerca osservazionale»?

Classificazione per gli studi clinici

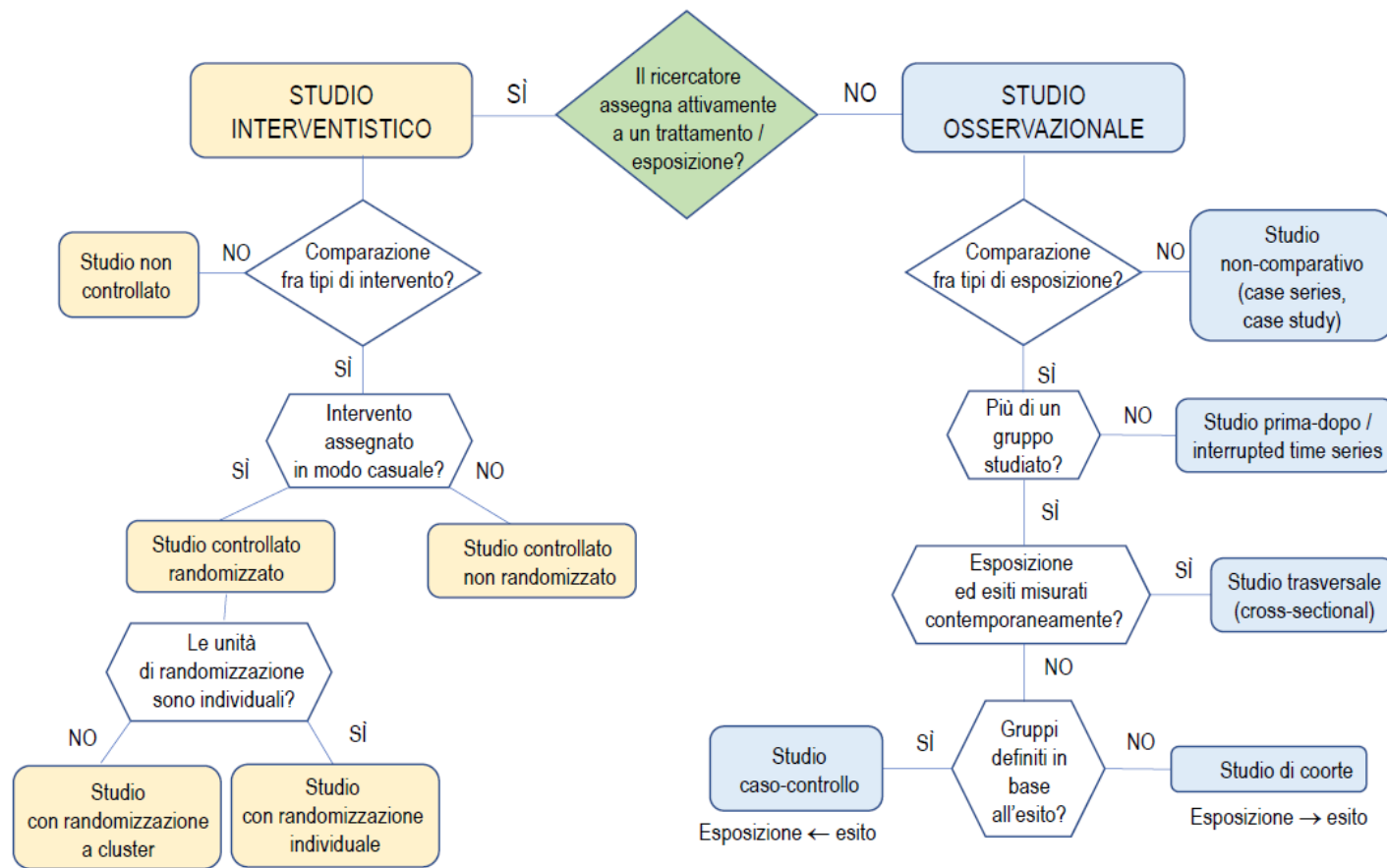
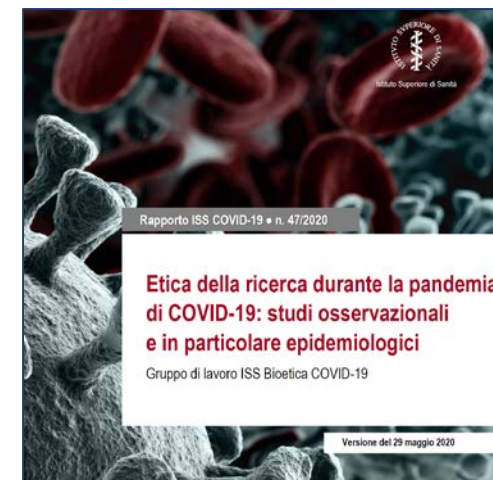


Figura 1. Classificazione degli studi interventistici e osservazionali

(modificata da Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Guideline development process.

<http://www.sign.ac.uk/pdf/studydesign.pdf>)



Mentre la revisione normativa tarda, la ricerca osservazionale corre ...

- Utilizzo sempre più massiccio di **dati secondari**, sia tramite l'utilizzo di database (dalle più svariati origini e tipologie) che tramite le Medical Chart Review, ovvero tramite il delicato processo di "abstraction"* (che non è una banale trascrizione) dei dati storici delle cartelle cliniche da parte di ricercatori adeguatamente formati
- Sono sempre più frequenti i cosiddetti "**Studi Ibridi**", ovvero primary + secondary data da database amministrativi (uniti a livello di paziente tramite sistemi di record linkage)
- Si è aperta tutta la questione dell'utilizzo di dati generati da dispositivi medici indossabili (o da sistemi Patient Reported)

**Abstraction is the process of taking away or removing certain types of information from something in order to reduce it to a set of essential characteristics. In medical chart abstraction, it is the process of collecting important information from a patient's medical record and transcribing the information into discrete fields for a purpose*

Qualche proposta dal mondo della ricerca

Ann Ist Super Sanità 2020 | Vol. 56, No. 3: 257-259
DOI: 10.4415/ANN_20_03_01

257

EDITORIAL

The increasing need for a new Italian legislation to facilitate execution of observational studies assuring ethics and the highest standards of scientific and methodological quality

Carlo Petrini¹, Giovanni Fiori², Gualberto Gussoni³, Sara Cazzaniga⁴, Giovanni Corrao⁵, Valeria Lovato⁶, Dario Manfellotto⁷, Francesca Mastromauro⁸ and Alessandro Mugelli⁹

EDITORIAL

Each study protocol should receive **a single competent evaluation**, with a multi-sites and nationwide validity

It could be useful to define **a list of Ethics Committees** certified by the Ministry of Health as "expert" for the evaluation of observational studies

Special attention to observational studies where the study protocol requires **additional diagnostic and evaluation procedures**. Authors recommend

- a specific section in the protocol (rationale / methodological reasons)
- the subject must provide a specific written consent
- the costs of additional procedures covered by the sponsor/promoter
- the Ethics Committee evaluates the need for specific insurance

Fundamental information on all type of observational studies should be entered in a **national registry**

A **mapping of healthcare databases and registries** should be activated to allowing access to high quality data, with nationwide, transparent rules

Participation to observational studies also permitted to **other healthcare professionals**, once they are **adequately trained** on ethical, methodological, regulatory and technical aspects

Altre proposte per la ricerca (anche osservazionale) in Italia



FICOG – GIDM -FADOI – ACC - Fondazione GIMEMA per il rilancio della ricerca in Italia

Maggio 2021

- Semplificare e velocizzare le procedure di attivazione (Parere Unico / documenti standard)
- Formazione / riconoscimento / integrazione di figure professionali di supporto
- Digitalizzazione a supporto della ricerca

I «valori» della ricerca osservazionale

CHE COSA

- Riconoscimento di nuove malattie / manifestazioni rare
- Prevalenza / incidenza di una malattia
- Ricerca cause / fattori di rischio / predittori
- Appropriatelyzza di strategie diagnostico / terapeutiche
- Farmacovigilanza / farmacoeconomia
- (Registry-based studies)
- Hypothesis generating
-

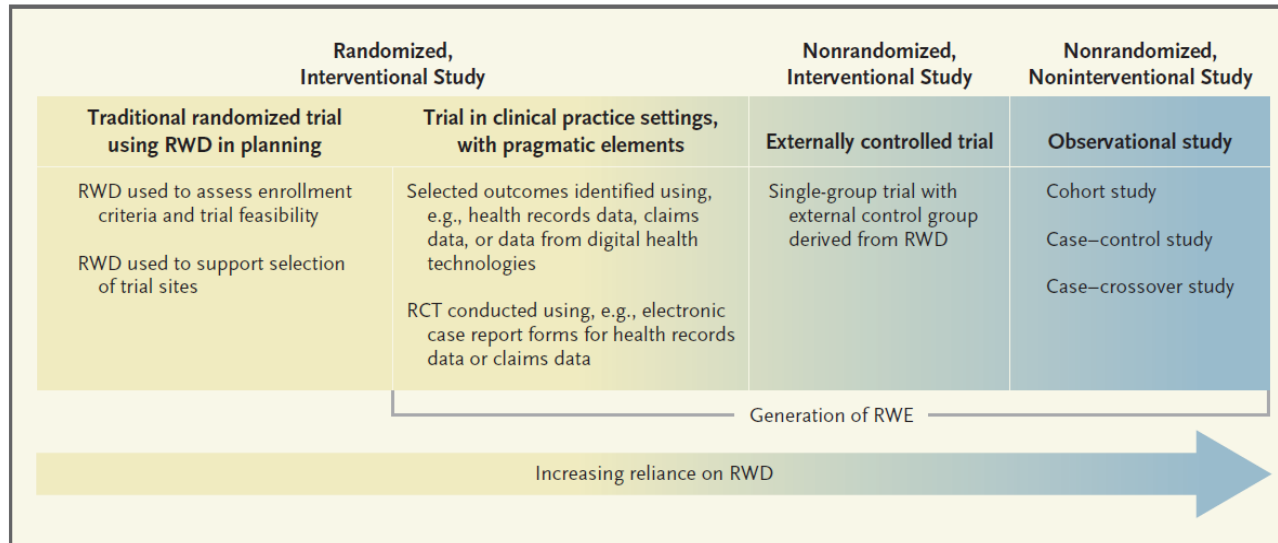
COME

- Real-world
- Dal micro al macro
- In tempi «rapidi»
- A costi «bassi»
-

Real-World Data / Real-World Evidence

Real-World Evidence — Where Are We Now?

John Concato, M.D., M.P.H., and Jacqueline Corrigan-Curay, J.D., M.D.



Reliance on RWD in Representative Types of Study Design.

- The terms “real-world data” (RWD) and “real-world evidence” (RWE) are being used inconsistently and sometimes interchangeably
- Notwithstanding confusion regarding these terms and concepts, we at the FDA continue to evaluate RWD and RWE as we consider regulatory decisions. Indeed, the agency published four related draft guidance documents in 2021
- In 2021, **the approval** by the Center for Drug Evaluation and Research (CDER) **of tacrolimus in combination with other immunosuppressant drugs** for the prevention of organ rejection in patients receiving lung transplants **was based on a noninterventional study** comparing data from a well-established registry with data from historical controls

New England Journal of Medicine, May 5, 2022

Il «micro» che a volte influenza la storia

1358 DECEMBER 16, 1961

LETTERS TO THE EDITOR

THE LANCET

back to form the subject of further discussion. It may not be too much to hope that either the Ministry of Health or the Medical Research Council, or the Ministry through the Medical Research Council, will take the lead.

Department of Surgery,
University of Liverpool.

CHARLES WELLS.

SMOKING BY SCHOOLCHILDREN

SIR,—Your issue of Nov. 25 contains, under Public Health, yet another comment on smoking by schoolchildren. This repeated what has often been said before—namely, that there is an urgent need for increased anti-smoking education of schoolchildren and of the general population if the rising incidence of lung cancer is to be halted and reversed. Such anti-smoking education has been the function of local health authorities for the past three or four years, but there is little evidence that it is having any effect.

In my opinion the principal difficulty is that the power of the local health authority is limited, both in money and manpower, and that opposed to its efforts are those of the cigarette manufacturers who promote cigarette smoking with an energy that the local health authority cannot approach. Your issue of Oct. 28 contains the gist of an exchange in Parliament between Mr. Francis Noel-Baker and Mr. Niall Macpherson, parliamentary secretary to the Board of Trade. The latter was sceptical of the assertion that £20 million was spent on advertising tobacco in 1960 as compared with £1 million in 1953, but he did not deny that £7.7 million was expended on press and television publicity in 1960. The annual report (part 1) of the Ministry of Health for 1960 (which, incidentally, devotes just 7 lines to smoking and lung

papers and on television on the same scale as is put forth by the tobacco manufacturers. Only in this way can we feel locally that our efforts are really worth while.

Public Health Department,
Hadleigh, Essex.

ALFRED YARROW
Medical Officer of Health.

THALIDOMIDE AND CONGENITAL ABNORMALITIES

SIR,—Congenital abnormalities are present in approximately 1.5% of babies. In recent months I have observed that the incidence of multiple severe abnormalities in babies delivered of women who were given the drug thalidomide ('Distaval') during pregnancy, as an anti-emetic or as a sedative, to be almost 20%.

These abnormalities are present in structures developed from mesenchyme—i.e., the bones and musculature of the gut. Bony development seems to be affected in a very striking manner, resulting in polydactyly, syndactyly, and failure of development of long bones (abnormally short femora and radii).

Have any of your readers seen similar abnormalities in babies delivered of women who have taken this drug during pregnancy?

Hurstville, New South Wales.

W. G. McBRIDE.

*** In our issue of Dec. 2 we included a statement from the Distillers Company (Biochemicals) Ltd. referring to "reports from two overseas sources possibly associating thalidomide ('Distaval') with harmful effects on the fetus in early pregnancy". Pending further investigation, the company decided to withdraw from the market all its preparations containing thalidomide.—Ed.L.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

BRIEF REPORT

Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination

Nina H. Schultz, M.D., Ph.D., Ingvild H. Sørvoll, M.D.,
Annika E. Michelsen, Ph.D., Ludvig A. Munthe, M.D., Ph.D.,
Fridtjof Lund-Johansen, M.D., Ph.D., Maria T. Ahlen, Ph.D.,
Markus Wiedmann, M.D., Ph.D., Anne-Hege Aamodt, M.D., Ph.D.,
Thor H. Skattør, M.D., Geir E. Tjønnfjord, M.D., Ph.D.,
and Pål A. Holme, M.D., Ph.D.

SUMMARY

We report findings in five patients who presented with venous thrombosis and thrombocytopenia 7 to 10 days after receiving the first dose of the ChAdOx1 nCoV-19 adenoviral vector vaccine against coronavirus disease 2019 (Covid-19). The patients

Il «macro» che tutti citano ...



Non esiste una soglia di riferimento prestabilita in termini di dimensione oltre la quale è lecito parlare di «Big Data»

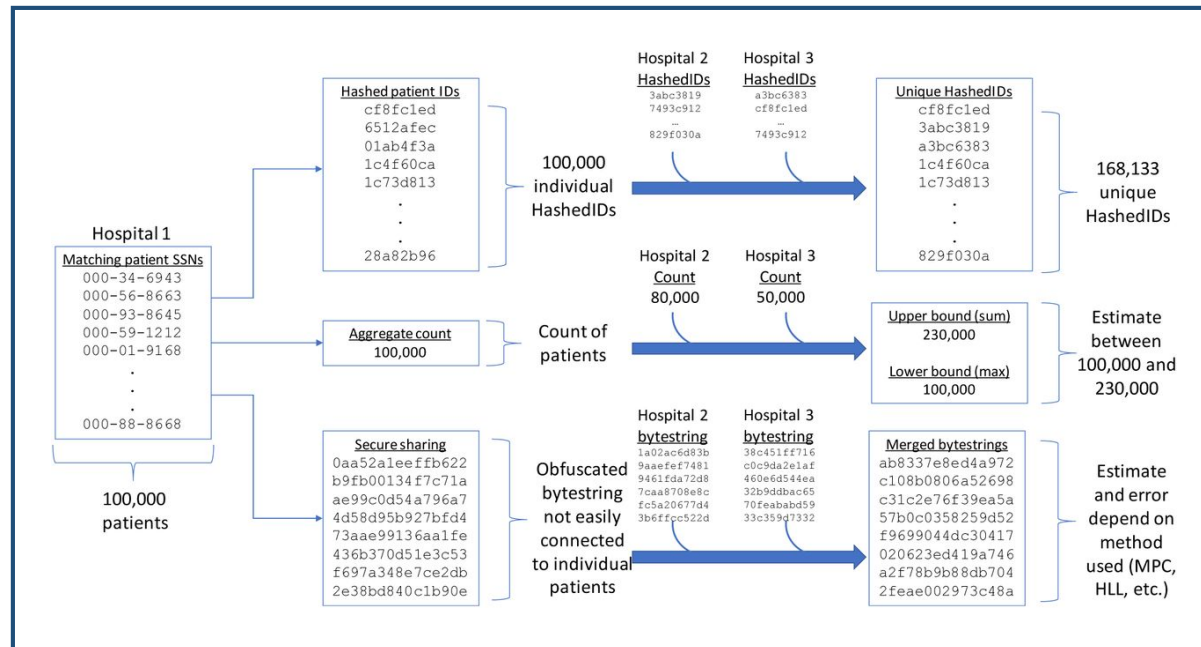
In genere si parla di «Big Data» quando l'insieme di dati è talmente ampio e complesso che richiede la definizione di nuovi strumenti e metodologie per estrapolare, gestire e processare informazioni entro un tempo ragionevole

KEY ISSUES

- Accuratezza / qualità / completezza dei dati alla fonte
- Interoperabilità dei dati
- Una cornice normativa non penalizzante (privacy et al.)

«Condivisione senza condividere»

The Federated Query Model



- Databases are federated when independent **geographically dispersed databases are networked** in such a way that they can respond to queries as if all the data were in a single virtual database
- Thus, when data requesters submit a query to a federated query service, that **query is routed to all databases** participating in the federation
- The provider of the query service may or may not be the “trusted intermediary” that adjudicates access control requests
- Data holders maintain full control over their data**, and neither the data requester nor the query service provider ever has direct access to the data

Digital Medicine & «Modernized» Research



- Dati raccolti in continuo
- Dati raccolti a casa del paziente (real-life)
- Patient-reported outcomes
- Dati che si prestano a uso «secondario»



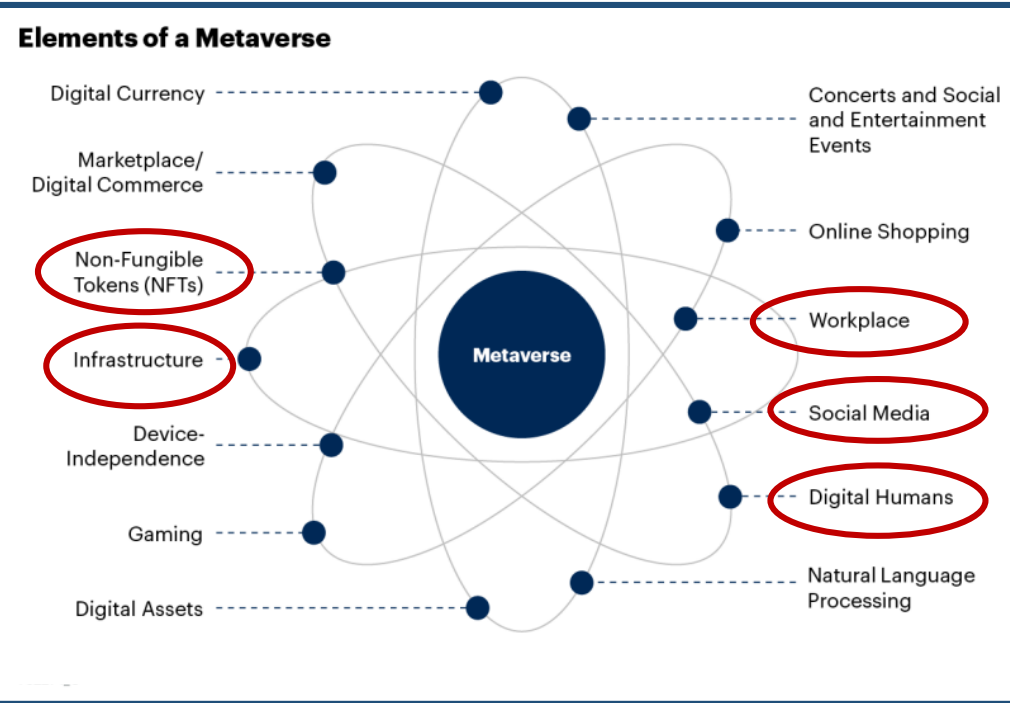
<http://www.tendenzenueove.it>

Ancora oltre, forse ... il Metaverso

Nel 1992 ...



Nel 2022 ...stay tuned!



Nel 2021 ...



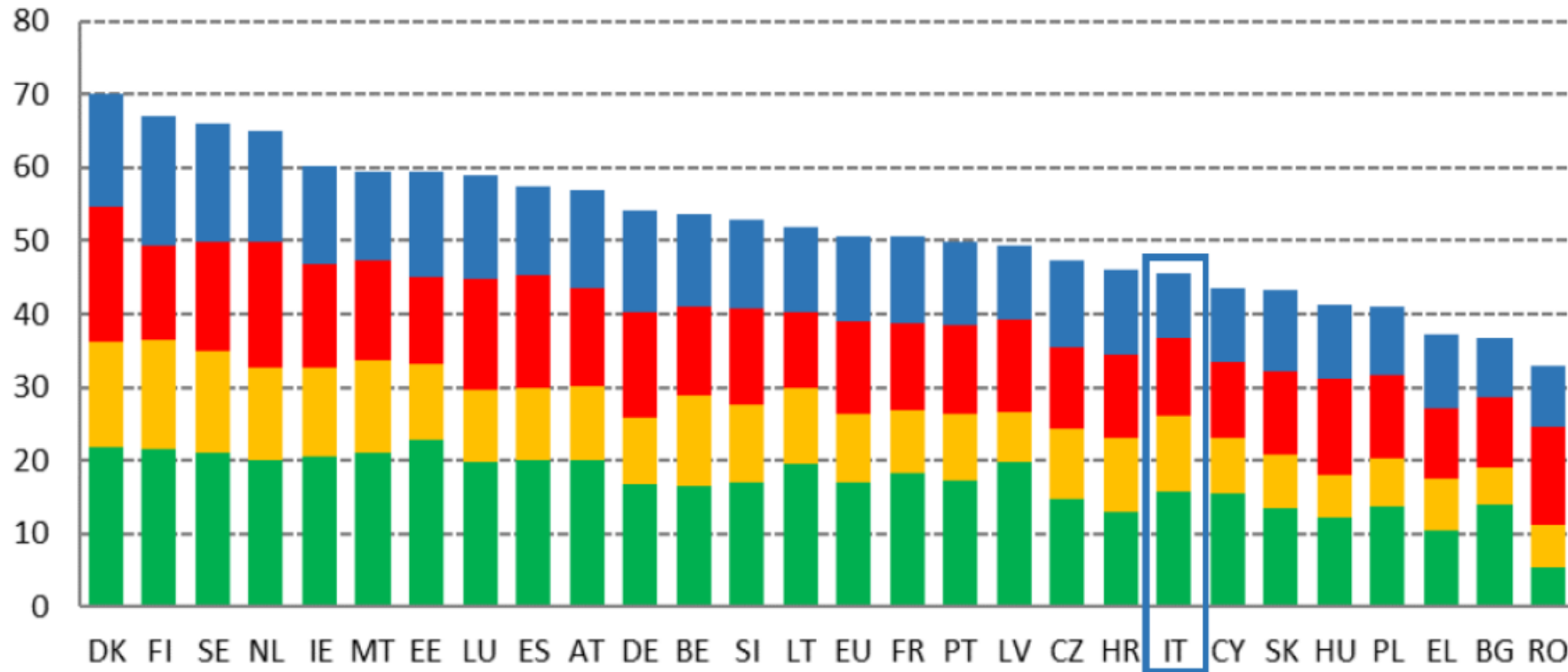
Il dato per la ricerca clinica, dalla carta al Metaverso

Sergio Scaccabarozzi, Giuseppe Oteri, Gualberto Gussoni

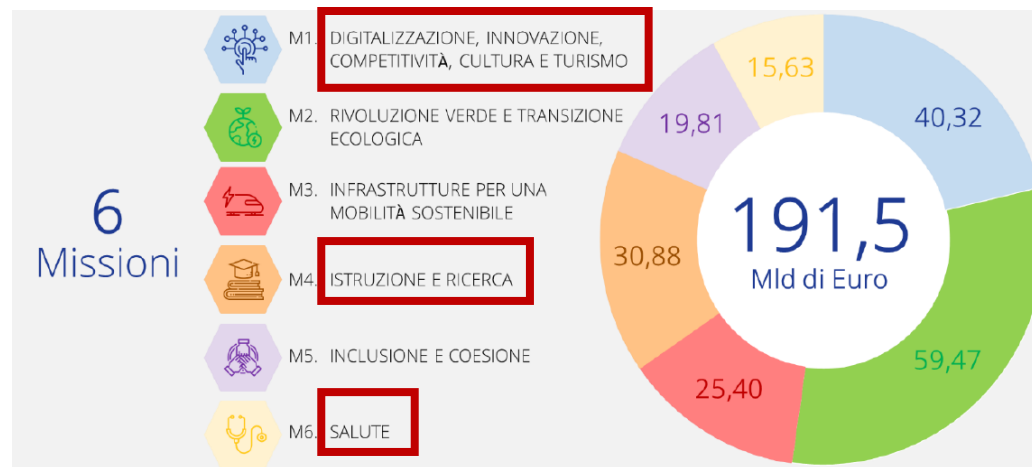
Tanto digital ...ma come siamo messi?

European Commission
Digitalization of Economy and Society Index (DESI), Ranking 2021

■ Capitale umano ■ Connettività ■ Integrazione delle tecnologie digitali ■ Servizi pubblici digitali



Oggi si parla tanto, quasi solo ... di PNRR ...



Quanto per la
Ricerca Clinica,
e per cosa

Centro Studi FADOI - Milano

Antonella
Valerio



Davide
Ghilardi



Stefania Frasson



Giuseppe Oteri



Elisa Zagarri





Convegno FICOG – AIOM – GIDM

«Nuova normativa in ambito di sperimentazione clinica – Istruzioni operative»

Milano, 14 Giugno 2022



Grazie per l'attenzione ... scusate se ho
lasciato più domande che risposte ...
e buona ricerca

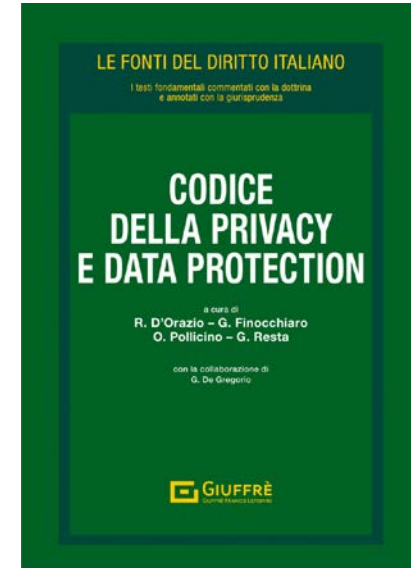
Gualberto

gualberto.gussoni@gmail.com

Ringrazio Celeste e Carmine per la fiducia ma ...



Privacy ... Distrararsi fra ...



GARANTE
PER LA PROTEZIONE
DEI DATI PERSONALI

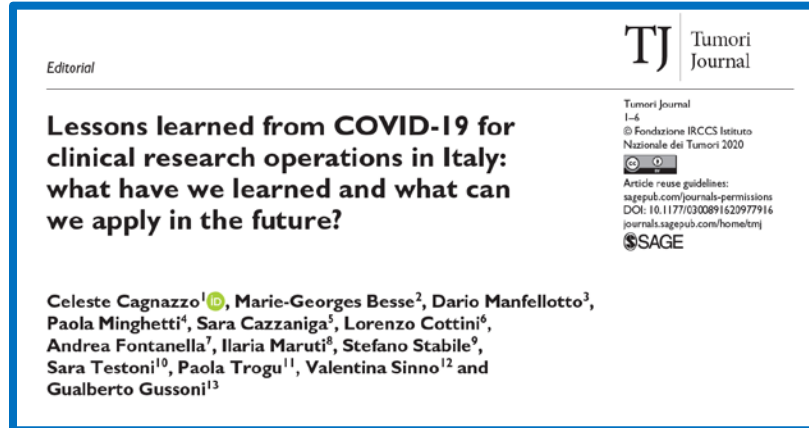
[doc. web n. 5805552]

Autorizzazione n. 9/2016 - Autorizzazione generale al trattamento dei dati personali effettuato per scopi di ricerca scientifica - 15 dicembre 2016

(Pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n. 303 del 29 dicembre 2016)

Registro dei provvedimenti
n. 531 del 15 dicembre 2016

Una sensibilità crescente



- Semplificare e velocizzare le procedure di attivazione (Parere Unico / documenti standard)
- Formazione / riconoscimento / integrazione di figure professionali di supporto
- Agevolare svolgimento visite da remoto / Possibilità consegna terapie a domicilio / Consentire uso di strutture (es. Laboratori) più prossime al Paziente / «Linee di indirizzo» per agevolare il monitoraggio da remoto



- Semplificare e velocizzare le procedure di attivazione (Parere Unico / documenti standard)
- Formazione / riconoscimento / integrazione di figure professionali di supporto
- Digitalizzazione a supporto della ricerca

- Database unico dei dati sanitari europei
- Forse siamo ancora più indietro rispetto alle autorizzazioni del Garante che almeno venivano riconosciute come tali