- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.146 Fri, 11 Jul 2025, 11:23:23

Recenti Prog Med 2015; 106: 444-454

Riflessioni e confronti su cosa possiamo (e cosa non dobbiamo) chiedere ai registri

Antonio Addis[1], Elena Berti[2], Rossana De Palma[2], Giovanni Fiori[3], Donato Papini[2], Giuseppe Traversa[4], e le Aziende Farmaceutiche partecipanti al gruppo di lavoro PRIER II[a]

Riassunto. Il presente articolo raccoglie la sintesi della discussione avvenuta nell'ambito dei lavori del PRIER II nella sessione dedicata alla metodologia dei registri. A seguito di un'approfondita analisi sulle metodiche possibili e sui limiti che hanno a che fare con la raccolta dei dati clinici attraverso i registri[1], sono stati messi a confronto i diversi punti di vista, forse i più rilevanti, legati a questa attività. Tutto ciò è stato svolto approfittando della possibilità di osservare tutti gli aspetti da differenti punti di vista. In particolare l'esercizio ha tenuto conto di chi ha a che fare con gli aspetti metodologici dei registri come operatore di salute pubblica o come operatore privato che crea servizi per le aziende. L'obiettivo finale, anche in questo caso, è stato quello di mettere in fila alcuni punti essenziali accompagnandoli da ragionamenti e commenti che possano essere utili a chiunque voglia affrontare il tema dei registri dal punto di vista metodologico.

Parole chiave. Registri clinici, metodologia dei registri.

Considerations on what we can (and what we should not) ask to registries.

Summary. This article presents a summary of the discussion which took place during the works of PRIER II in the session dedicated to the methodology of registries. Following a thorough analysis of the possible methods and the limits which deal with the collection of clinical data through the registries[1], the different points of view were compared, perhaps the most relevant, related to this activity. All this has been done by taking advantage by the possibility to observe aspects from different points of view. In particular, the exercise considered those who have to deal with the methodological aspects of the registries as an operator of public health or as a private operator who creates services for companies. The final goal, again, was to line up a few essential points accompanied by reasoning and comments useful to anyone who wants to address the issue of registries from the methodological point of view.

Key words. Clinical registries, methodology of registries.

Il punto di vista della Regione

La possibilità di disporre in modo stabile e continuativo di informazioni dettagliate su aspetti dell'assistenza non altrimenti rintracciabili nei flussi amministrativi correnti, ha rappresentato una grande opportunità per il servizio sanitario della Regione Emilia-Romagna (RER) a supporto dei processi decisionali in alcuni ambiti specifici: Health Technology Assessment, appropriatezza clinica, monitoraggio delle performance cliniche e analisi epidemiologiche.

Health Technology Assessment (HTA)

Diversi registri clinici hanno risposto all'esigenza del servizio sanitario e sociale della RER di valutare l'introduzione di procedure e tecnologie innovative con l'obiettivo di garantire un'equità di accesso e monitorare appropriatezza d'uso e spesa. Fra questi si annoverano, in ambito cardiovascolare, il database regionale delle angioplastiche coronariche (REAL, avvio anno 2002) che ha consentito il monitoraggio degli stent medicati (DES); il database regionale degli interventi di cardiochirurgia (RERIC, avvio anno 2002) nell'ambito del quale è stata inserita la raccolta dati relativa alla procedura di sostituzione valvolare aortica per via percutanea e transapicale (TAVI); il database regionale delle prestazioni di tomografia computerizzata multistrato (Coronaro-TC) nella diagnostica della patologia coronarica (anni 2007-2009).

Il registro regionale delle sostituzioni valvolari aortiche per via percutanea e transapicale

La tecnica mini-invasiva di sostituzione valvolare aortica viene introdotta nella pratica clinica nell'anno 2007 per l'indicazione stenosi aortica severa inoperabile o ad alto rischio operatorio con tecnica tradizionale cardiochirurgica. Nell'anno 2009, la Commissione Cardiologica e Cardiochirurgica della RER diffonde un documento di indirizzo sull'uso clinicamente appropriato di questa procedura innovativa basato sulle limitate prove di efficacia allora disponibili (otto studi di serie di

[1]Già Coordinatore area Governance della Ricerca, Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale, Regione Emilia-Romagna; [2] Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale dell'Emilia-Romagna; [3]MediData srl - Studi e Ricerche, Modena; [4]Centro nazionale di epidemiologia, Istituto Superiore di Sanità; [a]Abbvie, Astellas, AstraZeneca, Bayer, Ely Lilly Italia, Gsk, MSD Italia, Pfizer, Roche, Takeda Italia.

Pervenuto l'11 giugno 2015.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.146 Fri, 11 Jul 2025, 11:23:23

casi, per un numero complessivo di 262 pazienti ed uno studio clinico controllato randomizzato in corso di reclutamento); nel documento vengono definiti inoltre criteri di selezione dei pazienti, requisiti strutturali, organizzativi e formativi[2]. Nello stesso anno viene finanziato, con fondi regionali, un progetto di ricerca Regione-Università finalizzato a valutare sicurezza ed efficacia di questa procedura nel mondo reale: la raccolta dati relativi al progetto viene integrata nel database regionale degli interventi di cardiochirurgia e viene protratta anche negli anni successivi alla fine del progetto (oggi ancora in corso). La strategia adottata dalla RER, per monitorare l'introduzione di questa tecnologia con una raccolta di dati *ad hoc* vincolante il rimborso della tecnologia (inizialmente con una quota fissa per procedura, successivamente con un finanziamento a funzione per le strutture pubbliche eroganti ed infine con una tariffa ad hoc), rappresenta la prima esperienza italiana di 'coverage with evidence development', modalità di adozione condizionata alla produzione di evidenze scientifiche, adottata in diversi contesti internazionali. Ad oggi il database raccoglie informazioni sulle caratteristiche cliniche, procedurali e di *outcome* relative a 551 pazienti (giugno 2014) e rappresenta ancora un valido strumento per orientare le decisioni di pianificazione dell'offerta e relative modalità di rimborso (figura 1). Inoltre, la diffusione sempre maggiore della tecnologia sulla base di ulteriori evidenze, ha consentito l'ampliamento del mercato a più ditte rispetto alle prime due produttrici (Medtronic e Edwards-Sapien): il registro regionale offrirà pertanto la possibilità di continuare a monitorare le nuove valvole (ad oggi queste ultime sono state sperimentate su casistiche limitate), garantendo allo stesso modo un monitoraggio sistematico della loro sicurezza ed efficacia.

Appropriatezza clinica

Esempi di database clinici sviluppati per monitorare l'appropriatezza d'uso di procedure diagnostiche, trattamenti terapeutici e percorsi clinico-assistenziali sono il registro regionale delle Coronaro-TC eseguite nella diagnostica della patologia coronarica (RRCT, 2006), il registro dei farmaci per il trattamento dell'artrite reumatoide (REUMA, 2011) e quello dei traumi gravi (RRTG, 2006).

Registro regionale delle Coronaro-TC

Nell'anno 2005, a fronte della diffusione della nuova tomografia computerizzata multistrato (64 strati) che consentiva di visualizzare con maggiore definizione rispetto alle versioni precedenti (a 16, 8 e 4 strati) le arterie coronariche come esame *gate-keeper* alla coronarografia tradizionale in corso di sospetta/accertata sindrome coronarica acuta o cronica, l'Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna ha partecipato ad un progetto di ricerca finanziato nell'ambito della ricerca finalizzata 2005, che aveva come obiettivo la definizione di criteri di utilizzo appropriato ed il loro monitoraggio, oltre alla valutazione dell'impatto clinico ed economico. Con la collaborazione di un panel di esperti multidisciplinari è stato possibile individuare criteri di appropriatezza utilizzando il metodo nominale di sviluppo di consenso sviluppato dalla RAND Corporation ed il set minimo di informazioni necessarie per consentirne il monitoraggio nella pratica clinica. Successivamente è stato istituito un registro clinico finalizzato a questo scopo, che ha monitorato la diffusione della tecnologia per tre anni (figura 2).

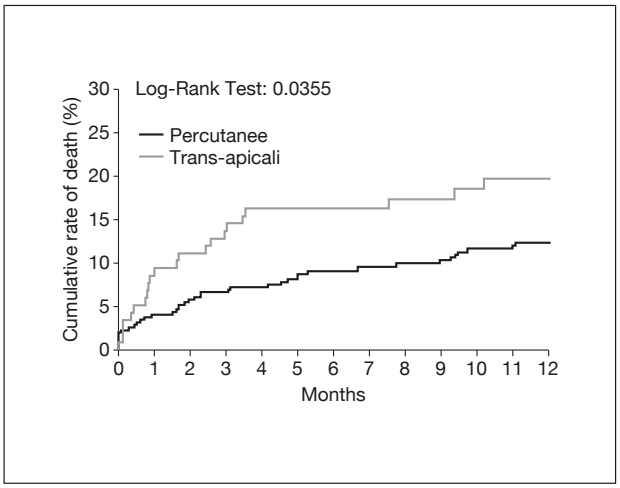

Figura 1. Mortalità a 1 anno dopo TAVI (solo pazienti residenti) per tipologia di accesso, registro regionale TAVI (anni 2007-2013).

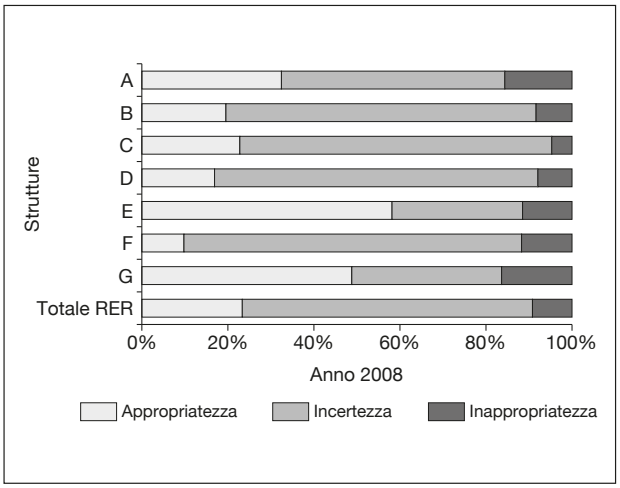

Figura 2. Monitoraggio dell'appropriatezza d'uso della prestazione di Coronaro-TC, registro regionale Coronaro-TC (anno 2008).

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.146 Fri, 11 Jul 2025, 11:23:23

Monitoraggio delle performance cliniche

Esempi di database utilizzati per monitorare le performance cliniche sono il database regionale delle angioplastiche coronariche (REAL), dell'implantologia protesica (RIPO, avviato in collaborazione con gli Istituti Ortopedici Rizzoli nell'anno 2000), dei traumi gravi (RRTG, avviato nel 2006) e degli interventi cardiochirurgici (RERIC, avviato nel 2002).

Registro regionale degli interventi cardiochirurgici (RERIC)

Il database clinico regionale degli interventi cardiochirurgici costituisce un buon esempio della funzione di monitoraggio e valutazione delle performance cliniche. Il database raccoglie informazioni non rilevabili attraverso i flussi amministrativi, relative agli interventi cardiochirurgici effettuati nelle sei strutture di cardiochirurgia della regione. I dati raccolti sono relativi a fattori di rischio, parametri di funzionalità cardiaca, terapie pre-operatorie, a tecniche operatorie utilizzate e complicanze post-chirurgiche. Procedure di data-linkage con il database regionale delle schede di dimissione ospedaliera e di mortalità consentono di monitorare esiti, come la mortalità, nel tempo.

Il registro RERIC si è dimostrato a tutt'oggi un valido strumento di governance che ha consentito e consente tuttora di monitorare costantemente la qualità dell'assistenza cardiochirurgica regionale, tenendo conto della gravità della casistica trattata.

Analisi epidemiologiche

I registri sviluppati in ambito cardiologico hanno consentito di condurre analisi epidemiologiche relativamente ai trend di utilizzo di procedure diagnostiche (coronarografie) e terapeutiche (angioplastiche, interventi cardiochirurgici, dispositivi impiantabili) utili alla programmazione dell'offerta ospedaliera ed alla stima del fabbisogno di prestazioni.

Registro regionale di aritmologia interventiva (RERAI)

Il registro regionale delle procedure cardiologiche diagnostico-terapeutiche ad alta complessità di elettrofisiologia e aritmologia interventistica è stato avviato nel 2005. Il registro ha consentito di misurare periodicamente, oltre all'appropriatezza d'uso dei dispositivi, la variabilità interprovinciale nei tassi di impianto di pace-maker, defibrillatori impiantabili e delle procedure di ablazione transcatetere, ascrivibili alle diverse attitudini dei professionisti e/o disponibilità di risorse. La valutazione dei tassi di impianto di dispositivi per la terapia di resincronizzazione cardiaca nello scompenso cardiaco, in particolare, ha evidenziato un costante aumento nel tempo, coerente con la diffusione ed adozione delle linee-guida correnti (figura 3).

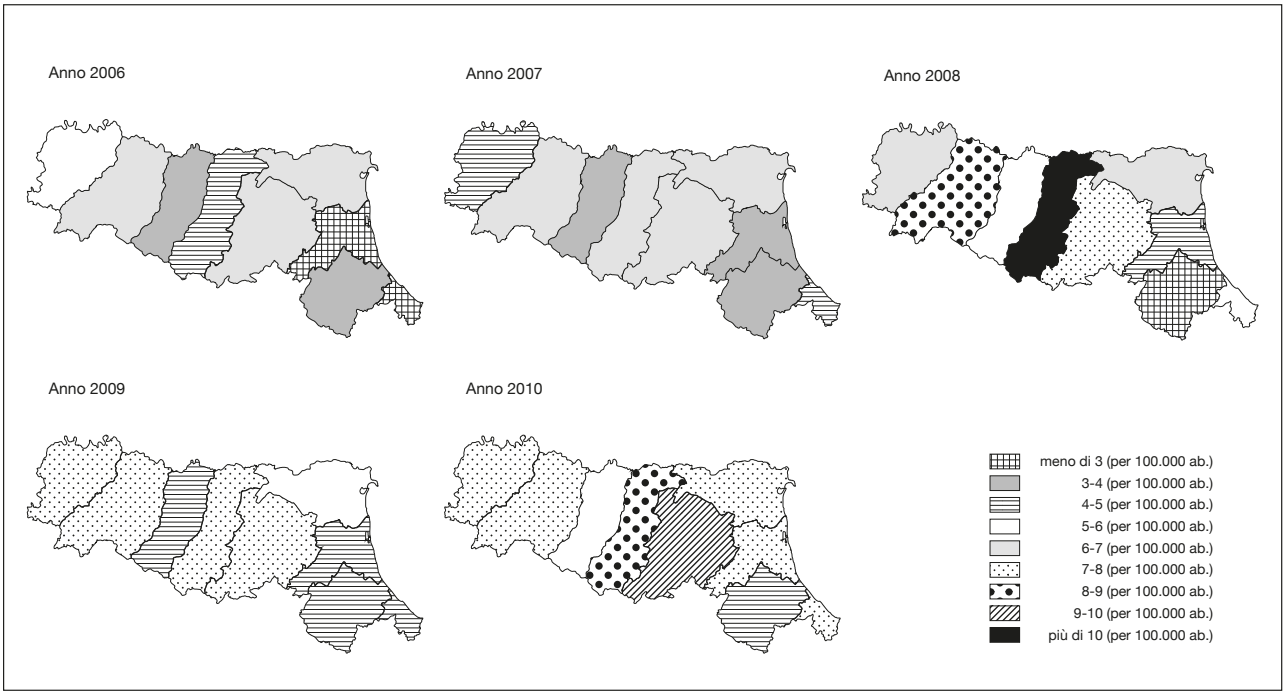

Figura 3. Tassi di impianto di dispositivi cardiaci impiantabili per resincronizzazione cardiaca (CRT), registro regionale di Aritmologia Interventistica (anni 2006-2010).

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.146 Fri, 11 Jul 2025, 11:23:23

Cosa non possiamo chiedere ai registri

L'esperienza della Regione Emilia-Romagna maturata nell'uso di database clinici per integrare le conoscenze scientifiche prodotte dalla ricerca clinica sperimentale e verificarne l'applicabilità clinica unitamente a valutare la qualità di specifiche aree assistenziali, ha permesso di identificare limiti e rischi di questi strumenti.

Un primo limite dei registri sviluppati è insito nel disegno di studio osservazionale (studi di coorte) con il quale sono stati concepiti: la mancanza di randomizzazione non consente per definizione analisi comparative se non attraverso l'uso di tecniche di aggiustamento, quali ad esempio il *propensity score*, che consentono di ridurre, ma non annullare, l'effetto di possibili bias di selezione della casistica trattata.

Un secondo limite può essere rappresentato da una errata definizione iniziale degli obiettivi da raggiungere, che possono in un secondo momento non consentire la comparazione tra tecniche e trattamenti affini. È stato il caso della Coronaro-TC la cui valutazione di impatto clinico avrebbe dovuto prevedere un confronto con l'analoga tecnologia diagnostica non invasiva della scintigrafia miocardica, confronto che non è stato possibile realizzare per mancanza del dato. Contrariamente, il registro delle angioplastiche coronariche è stato avviato fin da subito con l'obiettivo di confrontare gli stent tradizionali con gli stent innovativi medicati e tuttora assolve la sua funzione di confronto tra stent medicati di prima, di seconda generazione ed innovativi quali gli stent bioriassorbibili introdotti recentemente nella pratica clinica. Pertanto, perché un registro possa consentire studi di *comparative effectiveness*, deve prevedere fin da subito nel suo disegno la possibilità di raccogliere dati che consentano il confronto e le tecniche statistiche necessarie a ridurre l'effetto di potenziali *bias*. Nel disegno della raccolta dati, particolare attenzione deve essere posta pertanto al numero e alla tipologia delle variabili da raccogliere. Occorre sempre ricordare come il valore aggiunto di un registro è insito nella raccolta di informazioni non altrimenti reperibili ed allo stesso tempo nella utilità delle informazioni che si decide di raccogliere, tenendo sempre conto di quanto oneroso sia il compito per i professionisti e per il sistema.

Un altro limite riguarda l'impossibilità di condurre valutazioni puntuali dei costi e dell'impatto organizzativo. L'utilizzo principale dei registri è a nostro avviso circoscritto al monitoraggio di prestazioni e alla conduzione di studi clinici di sicurezza e di efficacia nel mondo reale: le valutazioni economiche richiedono la raccolta di un numero troppo grande di informazioni per poter essere sistematiche e continuative nel tempo. Allo stesso modo le valutazioni dell'impatto organizzativo di procedure/trattamenti necessitano di alcuni strumenti tipici della ricerca qualitativa quali ad esempio i *focus group* e/o le interviste semi-strutturate, e pertanto non riconducibili a raccolte sistematiche e continuative di dati. Infine un limite riscontrabile nelle raccolte dati relative a percorsi clinico-terapeutici/procedure e trattamenti è rappresentato dall'impossibilità di rilevare i percorsi alternativi, il non uso ed il sottoutilizzo di percorsi/terapie raccomandati.

Il punto di vista della regione

Che cosa possiamo chiedere?

- *M*onitorare l'introduzione di tecnologie o procedure innovative.
- Valutare l'appropriatezza d'uso.
- Misurare le performance cliniche.
- Condurre analisi epidemiologiche.

Che cosa non possiamo chiedere?

- Validità interna degli RCT.
- Analisi comparative non previste in fase di progettazione.
- Condurre valutazioni puntuali dei costi e dell'impatto organizzativo.
- Rilevare i percorsi alternativi, il non uso e il sottoutilizzo di percorsi/terapie raccomandati.

Il punto di vista della Contract Research Organization

Nel fornire un contributo alla discussione in oggetto, si farà riferimento all'esperienza maturata da un'organizzazione specializzata nel disegno e nella conduzione di studi clinici di tipo osservazionale, sia a livello nazionale che internazionale, per promotori *profit* (aziende farmaceutiche, biomedicali, nutraceutiche, ecc.) e *no-profit* (società scientifiche, gruppi cooperativi, enti pubblici, ecc.)[a].

I registri: necessità di una definizione non ambigua

Disegnare una ricerca clinica significa mettersi nelle condizioni migliori per raggiungere con successo gli obiettivi scientifici prefissati nel rispetto di quattro vincoli principali : la "*reason why*" (il perché si intende promuoverla); gli standard tecnico-metodologici; le prescrizioni etico-legali e, infine, le risorse (budget-tempo) messe a disposizione (figura 4). La fase più difficile è spesso proprio quella iniziale, ovvero quando occorre fare molta chiarezza su tali vincoli e successivamente cercare di bilan-

[a] Delle circa 200 CRO accreditate presso AIFA solo poco più della metà ha anche sede legale in Italia. Per maggiori informazioni si veda anche il sito di AICRO (Associazione Italiana Contract Research Organization- www.aicro.it). Fonte: AIFA-11° Rapporto Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali in Italia – 2012.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.146 Fri, 11 Jul 2025, 11:23:23

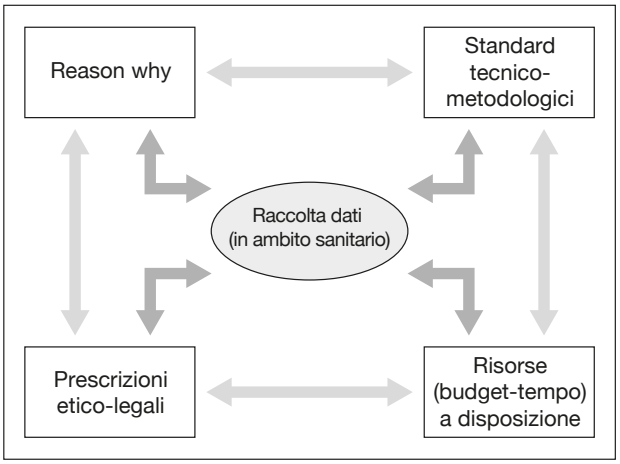

Figura 4. I vincoli principali nel disegnare una ricerca clinica.

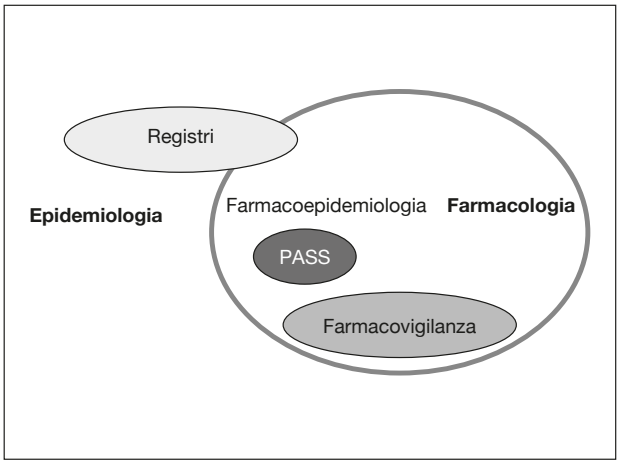

Figura 5. Finalità, modalità di conduzione e limiti di utilizzo diversi delle raccolte dati.
PASS: Post-Authorization Safety Study.

Che cos'è una Contract Research Organization?

Il termine Contract Research Organization (CRO) definisce delle realtà estremamente eterogenee sia da un punto di vista organizzativo che tecnico scientifico. Genericamente la mission di una CRO è quella di eseguire attività di ricerca "a contratto" ovvero per conto di terzi. Nella realtà le organizzazioni che si definiscono CRO (oltre 200 in Italia[3]) differiscono significativamente per natura (profit/no profit), copertura geografica (mondiale, regionale o esclusivamente nazionale), dimensioni (multinazionali con anche migliaia di dipendenti o micro imprese con meno di dieci addetti), aree di ricerca (preclinica, clinica, laboratori di analisi), tipologie di studi (sperimentali early phase, sperimentali late-phase, osservazionali) e per tipologie di servizi offerti (conduzione dei processi etico-autorizzativi, monitoraggio clinico, data management e analisi statistica dei dati, laboratorio centralizzato).

ciarne armoniosamente la soddisfazione. Naturalmente per raggiungere tale scopo occorre parlare lo stesso linguaggio e certo in questo non aiuta il fatto che vi sia un'eterogeneità eccessiva tra la terminologia usata in ambito tecnico-metodologico e quella invece adottata nel contesto etico-legale[b]. Il caso dei registri poi è peculiare in quanto anche nel più ristretto e specifico contesto tecnico-metodologico il termine "registro" spesso viene utilizzato dagli addetti ai lavori per indicare tipologie di raccolta dati molto diverse tra di loro per finalità, modalità di conduzione e limiti di utilizzo (figura 5).

La prima difficoltà da affrontare è dunque la questione delle "definizioni" in quanto la scarsa chiarezza genera notevoli problemi nel momento in cui si deve offrire al promotore non solo metodologie appropriate per rispondere ad un quesito scientifico ma anche le garanzie del pieno rispetto dei vincoli etico-legali che poi si traducono, nella pratica, nel rispetto di norme (purtroppo ancora molto diverse tra i vari paesi europei) che definiscono i cosiddetti "processi etico-autorizzativi". Questo non è un problema che affligge solo i promotori industriali ma anche i promotori *no-profit,* perché non può esistere un'attività di analisi e ricerca, per quanto "istituzionale" e con sole finalità di servizio pubblico, che possa evitare il rispetto dei principi e dei codici etico-legali oltre che di quelli tecnico-metodologici.

Come inquadrare un registro da un punto di vista etico-autorizzativo

Risulta dunque facile comprendere come, dalla prospettiva di chi deve tenere conto sia dei vincoli tecnico-metodologici che di quelli etico-legali, risulti piuttosto difficile giustificare differenti processi etico-autorizzativi per un registro rispetto a una qualsiasi altra raccolta di dati condotta con metodologia osservazionale.

Se è infatti relativamente semplice e inoltre necessario distinguere un protocollo sperimentale (esposizione "attiva" al determinante oggetto di studio) da uno osservazionale (esposizione "passiva" al determinante, eventualmente con procedure diagnostiche e valutative aggiuntive che non impattino sulle modalità di esposizione al determinate oggetto di studio), e dunque impostarne il processo etico – autorizzativo appropriato, non risulta altrettanto semplice, ma nemmeno opportuno, distinguere un registro da un qualunque altro tipo di studio osservazionale, almeno sulla base di

[b] Basti pensare, a questo proposito, all'ormai diffusissimo utilizzo, nella normativa europea ed italiana, dei termini "interventional" e "non interventional" come sinonimi rispettivamente di "experimental" ed "observational", contribuendo così a generare una deleteria confusione qualora in uno studio osservazionale venga introdotta una procedura diagnostica o valutativa aggiuntiva. Crf. ENCePP, 2011

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.146 Fri, 11 Jul 2025, 11:23:23

come è attualmente definito nella normativa italiana ed europea[3-7].

Come è noto, nell'impostare una raccolta di dati in un qualunque contesto di ricerca "attiva", specialmente se in ambito sanitario, è prassi comune prima di tutto porsi un obiettivo, cosiddetto "primario" o principale, al fine di individuare le migliori strategie e garantire le condizioni necessarie per ottenere i dati che possono rispondere con quanta più precisione possibile ed in modo attendibile al quesito sotteso all'obiettivo primario, descrittivo o analitico che esso sia. Dunque il tentativo di differenziare il registro da uno studio osservazionale, in quanto il primo non avrebbe un obiettivo ed un protocollo definito mentre lo studio osservazionale sì, pare poco opportuno. Infatti, anche nel caso di un registro dovrebbe esistere un momento in cui colui che lo promuove ne descrive chiaramente l'obiettivo che, per quanto esclusivamente descrittivo e magari con un orizzonte temporale molto ampio, è indispensabile per definire le caratteristiche (anche se talvolta molto generali) della popolazione da arruolare (o delle procedure da osservare), scegliere il migliore tra i disegni di studio disponibili (ad esempio: studio di coorte, *case series*, ecc.), definire la modalità di misurazione degli *outcome* e la tipologia di dati da raccogliere. Queste operazioni preliminari, insieme con la giustificazione della dimensione campionaria e l'individuazione delle più corrette strategie per la gestione di bias e confondenti, sono infatti indispensabili per garantire che il registro, una volta attivato possa fornire dati quanto più completi e corretti per contribuire a rispondere al quesito che lo ha generato e per il quale sono state investite le risorse umane e materiali necessarie (nessun registro, per quanto semplice, è a costo zero).

Tali operazioni sono indipendenti dalle *finalità* (la "*reason why*" di cui sopra) per il quale il registro è stato ideato e promosso e possono essere tra le più disparate, come il *disease registry*, il *product registry* e l'*health service registry*[8].

In conclusione, pare poco utile – oltre che poco opportuno – cercare le differenze mentre in maniera più pragmatica forse conviene ricondurre il registro all'ampia ed eterogenea famiglia degli studi osservazionali, considerando il primo una tipologia specifica della seconda: anche quando il registro avesse una finalità puramente descrittiva, esso può essere molto semplicemente ricondotto alla categoria degli studi osservazionali che, per definizione, possono avere sia una finalità analitica che, appunto, descrittiva.

Un'obiezione che viene frequentemente posta a questo approccio è "*… allora qualsiasi database in ambito sanitario dovrebbe essere considerato uno studio osservazionale*". È innegabile che esistono delle zone di contiguità che possono generare dubbi e perplessità, Il dilemma di assegnare una nuova raccolta dati prospettica alla categoria dei registri (e dunque degli studi osservazionali) o a quella dei cosiddetti "database amministrativi" può essere facilmente risolto focalizzandosi sul punto cruciale, ovvero nella preliminare definizione dell'obiettivo primario per il quale tale raccolta dati viene ideata, finanziata, iniziata e mantenuta nel tempo[c].

Registri e studi osservazionali: iter valutativi armonizzati

Un'ulteriore obiezione che viene posta all'approccio di considerare i registri un'applicazione della più ampia famiglia degli studi osservazionali è che – generalmente – le prassi etico-autorizzative sono troppo complicate, lunghe e costose per un "semplice" registro. Questa obiezione trova un fondamento nell'eccessiva burocratizzazione della ricerca clinica[9,10] e in particolare di quella osservazionale[11-13]. D'altronde è evidente che anche un registro non può comunque sottrarsi a controlli che garantiscano il rispetto di alcune norme fondamentali (quali ad esempio il rispetto della privacy dei pazienti) nonché a valutazioni metodologiche che contribuiscano a garantirne la validità e a considerazioni "scientifico-strategiche" atte a giudicarne la rilevanza, specialmente nel caso di registri finanziati con fondi pubblici (il cui incontrollato e non armonizzato proliferare potrebbe generare costi evitabili, per esempio inutili duplicazioni).

C'è poi un altro elemento che giustifica forme di regolamentazione. Come si vedrà meglio in seguito, nel caso di farmaci o dispositivi medici i registri sono considerati uno degli strumenti ideali per osservare le performance di tali tecnologie sanitarie nella pratica clinica reale, sia in termini di *safety* in ampie popolazioni di pazienti non selezionate, sia per quanto riguarda la loro efficacia comparativa. Considerato l'impatto e l'importanza delle decisioni che essi possono contribuire a generare in ambito di sanità pubblica, risulta dunque difficile non considerare opportune forme di regolamentazione che possano contribuire a garantire la piena trasparenza delle modalità di raccolta, pulizia ed analisi dei dati e più in generale dei processi che devono garantire la validità dei risultati. Da questo punto di vista, le iniziative condotte a livello europeo da ENCePP (European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance)[14], per innalzare gli standard qualitativi ma anche la trasparenza e l'indipendenza nelle ricerche farmaco-epidemiologiche, sembrano estremamente appropriate[15].

Partendo dunque dal presupposto che anche i registri debbano essere sottoposti ad un iter valutativo, risulta più logico, utile ed economico razionalizzare la normativa degli studi osservazionali in

[c] Con la crescente informatizzazione dei sistemi sanitari è aumentata (e tenderà ad aumentare esponenzialmente) la quantità di informazioni disponibili in database strutturati che rendono a volte possibile l'utilizzo dei dati per obiettivi anche molto diversi dalle finalità per le quali sono raccolti. In tale contesto, anche grazie alle tecniche di record linkage tra diversi database, possono risultare fattibili studi osservazionali retrospettivi che, pur prevedendo l'utilizzo di dati già esistenti, non per questo si sottraggono ai principi, ai metodi e alle regole degli studi osservazionali.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.146 Fri, 11 Jul 2025, 11:23:23

toto anziché evocare il proposito di creare ulteriori processi autorizzativi, "semplificati", per i registri (cosa che tra l'altro genererebbe come importante effetto collaterale la complicazione di dovere gestire una ulteriore varietà di processo etico-autorizzativo). Sarebbe invece più opportuno definire un minimo comune denominatore di tutta la grande famiglia di applicazioni della metodologia osservazionale, regolamentandole in maniera intelligente, per esempio sulla base dell'effettivo rischio[6] che queste tipologie di studi possono generare per il paziente, il sistema sanitario e la comunità medico-scientifica.

Peraltro che vi sia la necessità di semplificare e razionalizzare i processi etico-autorizzativi degli studi osservazionali non vi è oramai dubbio: attualmente, l'Italia detiene la maglia nera in Europa per quanto riguarda i tempi ma soprattutto i costi dei processi etico-autorizzativi. Una ricerca condotta in Europa da EUCROF nel corso del 2012/2013 ha mostrato che, nel caso di un ampio coinvolgimento di centri di raccolta dati, in Italia il costo del processo di valutazione etica di uno studio osservazionale è straordinariamente più alto della media dei costi europei, contribuendo così a rendere decisamente meno attrattivo il nostro Paese per questa tipologia di ricerche cliniche[16]. Occorre poi ricordare che, qualora la raccolta dei dati non fosse finalizzata alla valutazione di un farmaco (o di una classe di farmaci), non esiste in Italia alcuna normativa di riferimento, fatto questo che genera molta incertezza e confusione sull'approccio da seguire per ottenere le opportune certificazioni etiche[3].

Registri: per fare cosa?

L'approccio fino ad ora proposto per la classificazione e la valutazione etico-autorizzativa dei registri ci consente a questo punto di chiedere ai registri risultati formidabili.

Per quanto riguarda i farmaci è oramai noto che, come evidenziava Guido Rasi, "l'elevato volume di dati generato dal già costoso processo di ricerca e sviluppo industriale si sta rivelando sempre più spesso non adeguato a soddisfare le esigenze delle agenzie che si occupano del rimborso" (ADN Kronos Salute, n.87 maggio 2010). Sorge pertanto la necessità di integrare le conoscenze ottenute dagli studi clinici sperimentali nelle fasi I-III con quelle ottenibili dal contesto reale di utilizzo, post marketing su pazienti non selezionati e nelle reali condizioni d'uso (figura 6). Valutazioni aggiuntive da effettuarsi sia nei primissimi mesi dopo l'immissione in commercio (valutazioni di *safety* e di *comparative effectiveness*) sia nel medio/lungo periodo (su popolazioni di pazienti molto ampie; per esposizioni prolungate; per confronti con nuovi farmaci; per analisi di *cost-effectiveness*) per confermare o meno le decisioni regolatorie iniziali[17]. La ricerca clinica di tipo osservazionale, e dunque anche i registri, in questo contesto può fornire un importante contributo, purché siano applicate rigorosamente

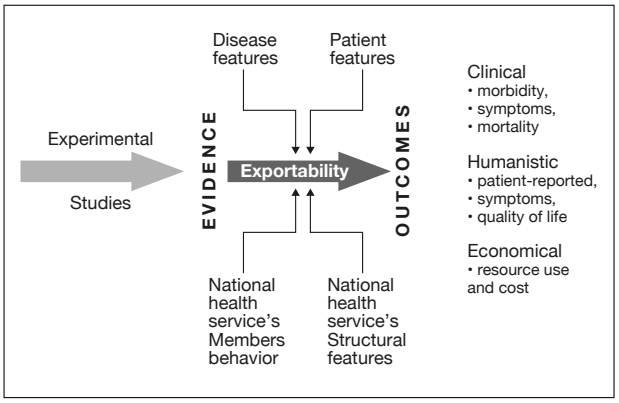

Figura 6. Integrare le conoscenze povenienti dagli studi clinici.

metodologie adeguate[18] e – come ricorda Michael Rawlins – vi sia molta cura nell'interpretazione dei risultati[19]. Non a caso il governo americano ha collegato alla riforma del suo sistema sanitario un importante finanziamento per promuovere attività quali "registri clinici, reti di dati clinici, revisioni sistematiche" nel contesto della cosiddetta "comparative effectiveness research"[20] che prevede, insieme ai tradizionali sistemi di ricerca ("large simple trials", studi clinici controllati di tipo "pragmatico", studi di coorte, studi caso controllo) anche strumenti alternativi tra cui i registri[21].

Più in generale i registri sembrano porsi in *pole position* per contribuire a raccogliere dati di fondamentale importanza per prendere decisioni in sanità, ovvero per contribuire alla disciplina – concettualizzata già nel 1998 su *Science* da Clancy e Einseberg – dell'"*Outcome Research*", cioè lo "studio degli esiti finali dei servizi sanitari, prendendo in considerazione le esperienze, le preferenze e i valori dei pazienti per fornire prove scientifiche utili a prendere decisioni da parte di tutti coloro che partecipano all'assistenza sanitaria"[22]. In definitiva i registri vanno considerati come "un sistema organizzato che utilizza metodi osservazionali per raccogliere in modo prospettico dati di interesse sanitario per valutare ben definiti *outcomes* in una popolazione caratterizzata da una particolare condizione, esito o esposizione e che risponda ad uno o più predefiniti propositi in ambito scientifico, clinico o di regolamentazione" [8,23].

Lavoro di gruppo sugli statement

Come nel precedente workshop dedicato alla definizione di una tassonomia dei registri clinici[24], il lavoro è proseguito con una esercitazione in cui sono stati raccolti i punti di accordo e di disaccordo su una lista di affermazioni (*statements*) presentate alla luce di quanto emerso durante il seminario. Per facilitare il lavoro sono stati predisposti dei moduli per raccogliere le risposte che

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.146 Fri, 11 Jul 2025, 11:23:23

prevedevano di indicare il grado di accordo su tre livelli: "sono d'accordo", "sono in parte d'accordo" e "non sono d'accordo".

Gli statement sono stati scelti in modo da stimolare la discussione sugli aspetti più critici relativi alla metodologia dei registri. I partecipanti hanno risposto prima individualmente, confrontandosi poi attraverso una discussione plenaria su ciascuno dei singoli *statement*.

Elenco *statement*
1. La definizione generale di *qualità dello studio,* comunemente usata per i trial, può essere adottata anche per i registri (ovvero la fiducia che il disegno, la conduzione e l'analisi dei dati siano tali da proteggere dai *bias* e permettere di evitare errori nelle conclusioni)
2. I registri devono prevedere fin dal momento dell'avvio un dettagliato protocollo di analisi dei dati
3. I registri non hanno un gruppo di controllo
4. Nei registri non ha senso parlare di "campione"
5. I registri possono prevedere sotto-studi inclusi (nested) al loro interno
6. Se un paziente incluso in un registro non segue lo schema terapeutico previsto, i suoi dati devono essere scartati dall'analisi
7. In fase di disegno di un registro è importante calcolare e prevedere la sua dimensione (numero di soggetti che saranno arruolati)
8. Rispetto ai trial clinici, generalmente i registri hanno una validità esterna minore
9. Rispetto ai trial clinici, generalmente i registri hanno una validità interna minore
10. Il bias di selezione (*selection bias*) non è rilevante per i registri
11. I *propensity score* possono essere utilizzati per ridurre l'impatto di alcuni tipi di *bias* dei registri[12]. Sarebbe importante avere un registro dei registri sotto forma di database pubblico come per i clinical trials (es. clinicaltrial.gov)
12. Sarebbe importante avere un registro dei registri sotto forma di database pubblico come per i clinical trials (es. clinicaltrial.gov).

Statement N. 1 - La definizione generale di qualità dello studio, comunemente usata per i trial può essere adottata anche per i registri (ovvero la fiducia che il disegno, la conduzione e l'analisi dei dati siano tali da proteggere dai bias e permettere di evitare errori nelle conclusioni)

L'affermazione è stata commentata in modo diverso dai partecipanti al gruppo di lavoro: alcuni hanno affermato di trovarsi parzialmente d'accordo mentre la restante parte dei partecipanti si è più o meno equamente distribuita tra accordo e disaccordo.

Tra chi si trova d'accordo prevale l'idea che il sistema di qualità, tenuto conto delle specifiche differenze tra trial e registri, deve essere nei principi identico sia che si parli di registri o di clinical trials.

Coloro che si sono trovati parzialmente d'accordo con l'affermazione proposta sottolineano che per i registri è essenziale tenere separata la parte di raccolta dei dati, per la quale valgono gli stessi criteri di qualità dei trial, dalla parte di analisi dei dati che invece segue regole molto diverse in quanto i dati dei registi possono essere soggetti a molti e differenti tipi di bias.

Uno dei principali punti di disaccordo riguarda il fatto che il registro possa essere considerato uno studio tout court piuttosto che solo una fonte di dati. Per alcuni quindi la possibilità di avere un registro non equivale al fatto di mettere necessariamente in piedi uno studio ad hoc e di conseguenza non riconosce nemmeno applicabili ai registri le regole di qualità dei trial. Molti ribadiscono la necessità di individuare i registri come una piattaforma capace di contenere e produrre studi osservazionali o addirittura il punto di partenza su cui costruire dei trial randomizzati.

Questo statement sollecita anche la discussione sulla necessità di armonizzare e riconciliare gli standard ed i vincoli metodologici con quelli medico-legali.

Statement n. 2 - I registri devono prevedere fin dal momento dell'avvio un dettagliato protocollo di analisi dei dati

Su questa affermazione la maggior parte dei partecipanti non si trova d'accordo, argomentando che mentre è importante conoscere a priori gli obiettivi del registro per poter definire i campi, non è necessario invece prevedere fin dall'inizio un protocollo di analisi in quanto con gli stessi dati (magari linkati ad altri) è possibile condurre più analisi che possono essere definite anche in un secondo momento. Alcuni però hanno presentato una posizione meno netta, legando la presenza o meno del protocollo come vincolo metodologico allo scopo definito del registro. In generale, per i più un registro con valenza più ampia che potrebbe essere utilizzato per diverse analisi (con obiettivi diversi) non necessita di un protocollo a monte. Nel caso di registri ad hoc per uno specifico scopo il protocollo si rende invece indispensabile (ma in questo caso il registro si potrebbe assimilare in tutto e per tutto ad uno studio osservazionale).

Statement n. 3 - I registri non hanno un gruppo di controllo

La maggior parte dei partecipanti riferisce di essere d'accordo sul fatto che sia normale che i registri non abbiano un gruppo di controllo in quanto non hanno finalità di valutazione comparativa. Viene inoltre fatto notare come per loro natura spesso i registri hanno come base l'intera popolazione ed in questo caso non ha senso parlare di gruppo di controllo.

Tuttavia una minoranza ritiene possibile utilizzare tecniche di analisi statistica (stratificazione) per simulare a posteriori dei "gruppi di controllo".

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.146 Fri, 11 Jul 2025, 11:23:23

Altri, senza descrivere esattamente le metodiche proposte, ritengono che i dati di altri registri simili possano fungere da gruppo di controllo oppure che il gruppo di controllo sia rappresentato dalla popolazione generale.

Secondo alcuni partecipanti un caso particolare possono essere gli studi caso/controllo che utilizzano anche dati presenti nel registro.

Statement n. 4 - Nei registri non ha senso parlare di "campione"

La maggior parte dei partecipanti ritiene che parlare di campione riferendosi ad un registro esponga ad un equivoco metodologico. Tuttavia anche in questo caso la domanda ha avuto l'effetto di stimolare la discussione sull'uso dei termini e dei concetti sottostanti. In particolare, molti ritengono che parlare di campione in senso statistico al momento del disegno e della definizione del registro entri in contraddizione con la definizione stessa di registro. Tuttavia, viene riconosciuta la possibilità di utilizzare il registro come base dalla quale estrarre campioni per altri studi, e in questo senso è possibile parlare di campione. Qualcuno infine ha inteso la possibilità di parlare di campione intendendo con questo che nel registro possono essere incluse sottopopolazioni con determinate caratteristiche (es. trattati con un farmaco, oppure appartenenti ad una determinata area geografica). La discussione che ne è seguita non ha portato ad un'accettazione o ad un rifiuto chiaro dell'affermazione ed ha lasciato aperte ancora diverse possibili interpretazioni.

Statement n. 5 - I registri possono prevedere sotto-studi inclusi (nested) al loro interno

La stragrande maggioranza dei partecipanti ritiene che sia possibile includere studi all'interno dei registri, anzi alcuni ritengono che il principale obiettivo dei registri sia fornire una base di dati su cui effettuare studi, che possano rendere i dati raccolti realmente utili nella pratica clinica. A tale proposito vengono discusse alcune esperienze presenti in letteratura dove il registro è stato utilizzato come piattaforma efficiente per l'arruolamento di pazienti da inserire in uno studio clinico randomizzato[25].

Dalle risposte emerge anche una certa divergenza di opinioni sulla opportunità o meno di prevedere la possibilità di effettuare sottostudi fin dalla fase di progettazione e di definizione degli obiettivi del registro. Infatti secondo alcuni potrebbe essere meglio effettuare una raccolta dei dati in maniera estesa e multifunzionale per poter disegnare solo in una seconda fase gli studi.

Statement n. 6 - Se un paziente incluso in un registro non segue lo schema terapeutico previsto, i suoi dati devono essere scartati dall'analisi

Praticamente tutti concordano sul fatto che per la natura stessa del registro, nessun dato debba essere scartato. Particolarmente significativo il commento di uno dei partecipanti che afferma che *<< I registri devono fotografare la "real daily practice" e non rispondere a un protocollo. Non ha senso selezionare i pazienti o includere solo informazioni riguardanti utilizzo "secondo indicazione" di alcuni farmaci come, allo stesso modo, non ha senso prevedere analisi e accertamenti "ad hoc" per recuperare informazioni su outcome particolari altrimenti si tratta di uno studio clinico e il registro diventa una raccolta di Case Report Form (CRF)>>.*

Viene anche ricordato come non sia corretto scartare i dati di chi non segue lo schema terapeutico nemmeno negli studi clinici controllati *(*analisi *intention to treat).*

Statement n. 7 - In fase di disegno di un registro è importante calcolare e prevedere la sua dimensione (numero di soggetti che saranno arruolati)

La maggior parte dei partecipanti ritiene che non sia né possibile né corretto calcolare in anticipo il numero preciso di soggetti che saranno inclusi nel registro. Il calcolo del *sample size*, come comunemente si fa per uno studio clinico, nel caso dei registri non appare importante. Ciò perché nel registro, per definizione, non ha senso parlare di campione in quanto tutti i casi devono essere seguiti. Dalla discussione emerge tuttavia che in fase di progettazione risulta comunque utile fare una stima delle dimensioni generali del registro (e in questo senso anche del numero di casi attesi) e della sua durata temporale. Questi elementi dovrebbero essere coerenti con gli obiettivi dello stesso e sostenibili dal punto di vista delle risorse disponibili. Occorre poi ragionare sulla necessità di avere registri "stabili" e permanenti rispetto a quelli che hanno un obiettivo a tempo e che devono terminare una volta l'abbiano presumibilmente raggiunto.

Statement n. 8 - Rispetto ai trial clinici, generalmente i registri hanno una validità esterna minore

Dalla discussione emerge che c'è un generale accordo nel ritenere che – intendendo con validità esterna la trasferibilità dei risultati al mondo reale – i risultati degli studi che derivano dai dati del registro potrebbero avere una validità esterna anche maggiore di quella dei trial clinici. I registri infatti comprendono osservazioni sistematiche di soggetti trattati nelle reali condizioni di uso clinico, pertanto la rappresentatività dei trattamenti è massima per lo specifico contesto oggetto di studio. Tuttavia, l'esistenza del registro e di una raccolta sistematica di dati clinici non può essere vista automaticamente come la raccolta di *real world evidence*.

Statement n. 9 - Rispetto ai trial clinici, generalmente i registri hanno una validità interna minore

Questa affermazione ha trovato la maggior parte delle persone in disaccordo più che altro perché ritengono che trial e registri siano tanto diversi da non poter permettere un confronto in tal senso.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.146 Fri, 11 Jul 2025, 11:23:23

Qualcuno ha tuttavia argomentato che non è detto che la validità interna dei trial sia necessariamente superiore a quella di un registro in quanto anche negli studi randomizzati c'è la possibilità di errori dovuti alla scelta non corretta degli outcome, perdite al follow-up, analisi statistica non adeguata.

Statement n. 10 - Il bias di selezione (selection bias) non è rilevante per i registri

Le opinioni su questo punto sono variegate e dalla discussione è emerso che mentre per alcuni la domanda è poco pertinente in quanto i registri, per definizione, devono raccogliere i dati di tutti i casi, per altri invece è pertinente e rilevante e ritengono che il *bias* di selezione nei registri si manifesta quando si seleziona una popolazione non rappresentativa della realtà epidemiologica di riferimento. La discussione anche in questo caso evidenzia come la terminologia comunemente usata relativamente agli aspetti metodologici sia molto spesso fonte di interpretazioni diverse.

Statement n. 11 - I propensity score possono essere utilizzati per ridurre l'impatto di alcuni tipi di bias dei registri

La stragrande maggioranza è d'accordo con questa affermazione pur ritenendo che i vari strumenti applicabili per ridurre i *bias* degli studi osservazionali che derivano dai registri non possono comunque sostituire gli studi randomizzati.

Statement n. 12 - Sarebbe importante avere un registro dei registri sotto forma di database pubblico come per i clinical trials (es. clinicaltrial.gov)

Molti partecipanti al gruppo di lavoro si sono detti convinti che database come clinicaltrial.gov accettino solo studi sperimentali e non consentano quindi di registrare analisi/attività quali quelle legate ai registri. Le posizioni al riguardo sono state differenti dimostrando che sarebbe utile un ulteriore approfondimento. Solo alcuni hanno fatto correttamente presente che in realtà clinicaltrial.gov e molti altri database online già oggi censiscono anche i registri e gli studi osservazionali, oltre ai trial clinici. Restano tuttavia alcune problematiche relative alla classificazione ed alle specificità dei registri e degli studi che da essi derivano che ad oggi non vengono correttamente gestite. Sarebbe quindi utile una armonizzazione di standard e procedure che – tenendo conto delle specificità – permetta di gestire in modo corretto registri, studi osservazionali e trial.

Conclusioni

Da una analisi complessiva delle risposte e della discussione emerge che è necessario concordare sulla terminologia usata in ambito metodologico e sulla definizione stessa di registro. In generale, c'è accordo sul fatto che un registro può presentarsi sostanzialmente come un database che deve raccogliere informazioni, in modo esteso e multifunzionale, riguardanti particolari ambiti clinici/terapeutici, rispecchiando la reale pratica clinica. Nel tentativo di individuare gli elementi chiave (vedi tabella *point to consider*) legati agli aspetti metodologici dei registri sono tornati molti degli elementi già individuati nel seminario dedicato alla tassonomia dei registri. La distinzione tra la raccolta routinaria di dati che genera il registro e la realizzazione di uno studio osservazionale vero e proprio è ricorrente e segnala come i dati raccolti possono essere utilizzati per analisi finalizzate a fornire una risposta

Tabella. *Elementi chiave da tenere in considerazione per la definizione di un registro (point to consider) sulla base di quesiti rilevanti e condivisi*

	Elementi chiave *Points to consider*	Statements
A	Definizione delle finalità e degli obiettivi del registro in termini di sorveglianza o di risposta ad un quesito scientifico specifico.	**2; 4; 5**
B	Definizione, nell'ambito di un piano preciso – meglio se un protocollo – delle regole per la conduzione del registro.	**1; 2; 4; 5; 6; 7; 11**
C	Considerazioni delle analogie e differenze tra registi, studi osservazionali e trial clinici.	**1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10**
D	Definizione della sistematicità della raccolta dei dati inclusi i tempi di apertura e chiusura del registro.	**1; 4; 6**
E	Definizione delle possibilità di incrocio dei dati raccolti con altri database e fonti informative (*linkage*).	**3**
F	Definizione della disponibilità dei dati rispetto alle finalità del registro prevedendo l'accessibilità e la divulgazione delle informazioni prodotte.	**5; 8; 9; 12**
G	Conciliare i vincoli e gli standard tecnico-metodologici con quelli etico-legali	**1; 12**
H	Costi e finanziamenti e investimenti di risorse umane (*bigger data* and *smaller budgets*, incentivare la raccolta e motivare i professionisti coinvolti).	**7**

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.146 Fri, 11 Jul 2025, 11:23:23

a un quesito clinico. In questa ottica si possono quindi generare studi in cui il dato sorgente è il registro e non (ad esempio) la cartella clinica con tutti i limiti del caso.

Bibliografia

1. Costa G. Tassonomia e definizione dei registri clinici. Recenti Progr Med 2015; 106: 416-24.
2. Commissione Cardiologica e Cardiochirurgica regionale. Documento di indirizzo per l'impianto delle protesi valvolari aortiche per via percutanea e transpicale 2009. http//assr.regione.emilia-romagna.it
3. Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC. http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&from=EN
4. Linee guida AIFA per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci Gazzetta Ufficiale n. 76 del 31-3-2008. www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2008/03/31/08a02109/sg
5. European Medicines Agency. Definitions. In: Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Annex 1; EMA/873138/2011. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/
6. EMA (2012b). Management and reporting of adverse reactions to medicinal products. In: Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Module VI; EMA/873138/2011 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129135.pdf
7. EMA (2012c). Post-authorisation safety studies (Rev 1). In: Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Module VIII; EMA/813938/2011 Rev 1 www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129137.pdf
8. Gliklich RE, Dreyer NA. Registries for evaluating patient outcomes: a User's guide. AHRQ Publication 2007; n.07-EHC001-1 USA.
9. Stewart PM, Stears A, Tomlinson JW, Brown MJ. Regulatio: the real threat to clinical research. BMJ 2008; 337: a1732.
10. Porcu L, Poli D, Torri V, et al. Impact of recent legislative bills regarding clinical research on Italian ethics committee activity. J Med Ethics 2008; 34: 747-50.
11. Gülmez SE, Lignot-Maleyran S, de Vries CS, et al. Administrative complexities for a European observational study despite directives harmonizing requirements. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2012; 21: 851-6.
12. Claudot F, Alla F, Fresson J, Calvez T, Coudane H, Bonaïti-Pellié C. Ethics and observational studies in medical research: various rules in a common framework. Int J Epidemiol 2009; 38: 1104-8.
13. Cuttini M, Saracci R. Can we facilitate the ethical approval of international observational studies? Int J Epidemiol 2009; 38: 1108-10.
14. ENCEPP Considerations on the Definition of Non-Interventional Trials under the Current Legislative Framework ("Clinical Trials Directive" 2001/20/Ec). www.enceppp.eu.
15. Blake KV, Devries CS, Arlett P, et al. Increasing scientific standards, independence and transparency in post authorization studies: the role of the European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2012; 21: 690-6.
16. EUCROF Late Phase Working Group (2013). International Observational Studies: the increased need for a common European Regulation. In: Proceedings of the 25th Annual DIA EuroMeeting, Amsterdam 04-06 March 2013
17. Eichler HG, Oye K, Baird LG, et al. Adaptive licensing: taking the next step in the evolution of drug approval. Nature 2012; 91: 426-37.
18. Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies and hierarchy of research designs. N Engl J Med 2010; 342: 1887-92.
19. Rawlins M. De testimonio: on the evidence for decisions about the use of therapeutic interventions. Lancet 2008; 372.
20. Steinbrook R. Health Care and the American Recovery and Reinvestment Act. N Engl J Med 2009; 360: 1057-60.
21. Tunis SR, Benner J, McClellan M. Comparative effectiveness research: Policy context, methods development and research infrastructure. Stat Med 2010; 29: 1963-76.
22. Clancy CM, Einseberg JM. Outcomes research: measuring the end results of health care. Science 1998; 282: 245-6.
23. Polygenis D. Taxonomy of patient registries: classification, characteristics and terms. 2013 ed. ISPOR Lawrenceville, NJ.
24. Addis A, Costa E, De Palma R, et al. Riflessioni e confronti sui limiti e i vantaggi dei registri. Recenti Progr Med 2015; 106: 425-35.
25. James S, Rao SV, Granger CB. Registry-based randomized clinical trials. A new clinical trial paradigm. Nat Rev Cardiol 2015; 12: 312-6.

Indirizzo per la corrispondenza:
Dott. Antonio Addis
Dipartimento Epidemiologia Regione Lazio
Via di Santa Costanza, 53
00198 Roma
E-mail: a.addis@deplazio.it