
STUDI POST-AUTORIZZATIVI FINANZIATI DALLE AZIENDE FARMACEUTICHE A CUI ARS TOSCANA HA PARTECIPATO: RUOLO DI ARS E INTERAZIONI CON L'AGENZIA EUROPEA DEI MEDICINALI

Giuseppe Roberto, Anna Girardi, Rosa Gini - ARS Toscana

DOMANDA

A che tipo di studi post-autorizzativi finanziati dalle aziende farmaceutiche ARS Toscana ha partecipato? Qual è stato il contributo di ARS Toscana a questi studi? Quali sono state le interazioni tra i ricercatori degli studi e l'Agenzia Europea dei Medicinali?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Durante l'ultimo decennio, l'Agenzia regionale di Sanità della Toscana (ARS) ha partecipato o condotto numerosi studi di farmaco-epidemiologia, sia a livello regionale [1], nazionale [2] e internazionale [3], consolidando la propria esperienza e competenza nel riutilizzo dei dati amministrativi sanitari regionali toscani per scopi di ricerca farmacoepidemiologica e nell'applicazione di metodologie avanzate per il disegno [5], la programmazione [5], l'esecuzione e l'interpretazione di studi cosiddetti multi-database [6,7], ovvero basati su fonti di dato multiple e diverse tra loro in termini non solo di qualità del dato ma anche, ad esempio, in termini di contenuto, dizionari di codifica, caratteristiche della popolazione tracciata, periodo di osservazione, eventi che causano la registrazione delle informazioni, cultura e organizzazione del servizio sanitario [8, 9].

Tra gli studi di farmaco-epidemiologia a cui l'ARS negli ultimi anni ha preso parte rientrano anche i cosiddetti Post Authorisation Safety studies (PASS) e Post Authorization Efficacy Study (PAES)[10, 11]. I PASS e i PAES hanno l'obiettivo di generare evidenze sulla sicurezza e/o efficacia di farmaci e vaccini nel periodo successivo al rilascio dell'AIC, permettendo così di meglio definire il rapporto tra rischi e benefici legato al loro utilizzo. Questi studi possono essere "imposti" dall'EMA sia come condizione all'autorizzazione al commercio del medicinale sia in caso si presenti la necessità di evidenze aggiuntive su specifici aspetti di sicurezza o efficacia. Gli studi post-autorizzativi possono essere anche "richiesti" dal piano di gestione

dei rischi (RMP - Risk Management Plan) concordato con EMA al momento del rilascio dell'AIC. Talvolta la stessa ditta proprietaria dell'AIC può decidere volontariamente di eseguire un PASS o un PAES. Questi studi rappresentano uno strumento fondamentale per il monitoraggio continuo dei medicinali durante il periodo di commercializzazione. Le evidenze così generate vengono esaminate dalle commissioni tecnico-scientifiche dell'EMA, quali il Pharmacovigilance Risk Assessment Committee [12] ed il Committee for Medicinal Products for Human use [13], le quali valutano la necessità di interventi regolatori come, ad esempio, modifiche dell'AIC, aggiornamenti delle informazioni di sicurezza, restrizioni d'uso o, in casi estremi, la sospensione o revoca dell'AIC stessa.

I PASS e i PAES hanno due peculiarità che li contraddistinguono dai comuni studi di farmaco-epidemiologia: sono finanziati dalle stesse case farmaceutiche proprietarie dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) del farmaco o vaccino oggetto di studio e sono svolti sotto lo stretto monitoraggio dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA - European Medicine Agency) secondo procedure da essa ben definite.

ARS partecipa solo ai PASS e PAES che sono aderenti al Codice di Condotta della European Network of Centres of Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP) [14, 15]. L'aderenza al Codice di Condotta, oltre ad assicurare la trasparenza durante tutto il processo di esecuzione dello studio, garantisce l'indipendenza scientifica dei ricercatori che ne sono responsabili. Esso, infatti, prevede, tra le altre cose, che: (a) la versione originale del protocollo, o una versione redatta se giustificato, debba essere registrata in un archivio accessibile al pubblico, includendo tutti gli aggiornamenti; (b) il finanziatore dello studio ha il diritto di visionare i risultati finali e le relative interpretazioni prima della loro presentazione per la pubblicazione e di fornire commenti in anticipo rispetto alla sottomissione. Eventuali richieste di modifica nell'interpretazione dei risultati o nella loro presentazione devono basarsi su solide motivazioni scientifiche. Il ricercatore principale è libero di non prendere in considerazione i commenti del finanziatore. Qualsiasi commento del finanziatore e la giustificazione del ricercatore devono essere resi pubblicamente disponibili; (c) un riassunto chiaro dei principali risultati dello studio, sia positivi che negativi, inclusi i risultati di studi interrotti prematuramente, deve sempre essere reso disponibile al pubblico entro tre mesi dalla pubblicazione del report finale dello studio [14, 15].

I protocolli degli studi PASS e PAES a cui ARS ha partecipato, infatti, sono registrati e pubblicamente accessibili nel catalogo HMA-EMA of Real World Data studies (ex EU PAS Register) [16]. La qualità metodologica e l'interpretazione delle evidenze generate dai PASS e PAES sono garantite dalle due commissioni tecnico-scientifiche dell'EMA, PRAC [12] e il CHMP [13]. In particolare, il PRAC gioca un ruolo chiave nel monitoraggio di tutte le fasi dell'esecuzione degli studi post-

autorizzazione, specialmente per quanto riguarda gli aspetti legati alla sicurezza dei medicinali (PASS). Il PRAC esamina e approva i protocolli degli studi PASS per garantire che siano metodologicamente validi e rispondano agli obiettivi di sicurezza richiesti. Può raccomandare modifiche ai protocolli per migliorare la qualità dei dati raccolti. Attraverso le sue valutazioni, garantisce che i medicinali autorizzati nell'UE siano continuamente monitorati per identificare e gestire eventuali rischi per la salute pubblica. Il CHMP, invece, è l'organo decisionale principale per le autorizzazioni e le modifiche alle indicazioni dei farmaci, con un ruolo centrale nei PAES e un ruolo di supporto nei PASS. L'interazione tra CHMP e PRAC garantisce che sia la sicurezza sia l'efficacia dei medicinali siano monitorate, regolate e garantite nell'interesse della salute pubblica. Le decisioni e gli interventi di carattere regolatorio secondarie alle valutazioni effettuate da queste commissioni sono disponibili nel documento European Public Assessment Report (EPAR- Procedural steps taken and scientific information after authorisation) pubblicato nella pagina web dedicata a ciascun medicinale autorizzato in Europa all'interno del sito web di EMA [17].

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Per identificare e descrivere gli studi PASS e PAES in cui ARS ha preso parte è stato consultato il catalogo HMA-EMA of Real World Data studies [16]. Sono stati selezionati soltanto gli studi per i quali al 26 febbraio 2025 il contratto di finanziamento era stato già firmato. Così facendo sono stati identificati un totale di 14 studi, di cui 13 PASS e 1 PAES (v. **Tabella 1**). Tutti gli studi hanno utilizzato informazioni provenienti da fonti di dato multiple. Sulla base delle informazioni registrate nel catalogo HMA-EMA, tutti gli studi ricadevano nella categoria degli studi "Richiesto nel Risk Management Plan". Cinque studi risultavano essere già conclusi, sebbene per 3 di questi le informazioni riportate nel catalogo HMA-EMA sullo stato attuale dello studio non erano aggiornate (i.e. Entresto DDI, Entresto safety, Spikevax in pregnancy) e sono state integrate con quelle presenti nelle minute delle sedute del PRAC, per i due studi di Entresto, o altre fonti accessibili da ARS, nel caso di Spikevax in pregnancy.

In particolare, 8 studi hanno riguardato un vaccino contro la COVID-19 e 2 un farmaco biologico. In 4 studi ARS ha contribuito sia con i risultati ottenuti sui dati toscani sia fornendo il proprio supporto metodologico per l'esecuzione degli stessi studi, in 4 studi ARS ha soltanto fornito il proprio supporto metodologico, mentre in 6 studi il contributo di ARS è variato nel tempo, per cui in una prima fase ARS ha contribuito sia con i risultati ottenuti sui dati toscani sia con il proprio supporto metodologico e in una seconda fase ha potuto contribuire con il solo supporto metodologico. Il motivo di tale variazione del contributo di ARS è dipeso

dalla sospensione dell'utilizzo dei dati amministrativi sanitari toscani successiva ad alcuni provvedimenti del Garante per la Protezione dei Dati Personali emanati a metà 2022 i quali sottolineavano la mancanza di una norma che legittimasse l'uso dei flussi amministrativi per finalità diverse dalla programmazione [18].

Tabella 1

Studi PASS e PAES registrati nel catalogo HMA-EMA of Real World Data studies in cui ARS è, o è stata, coinvolta

(abbreviazione) Titolo dello studio	Tipo di studio	- Inizio studio - Fine studio	Stato	Contributo fornito ARS
(Entresto DDI) Non-interventional post-authorization multi-database safety study to assess the risk of myotoxicity, hepatotoxicity and acute pancreatitis in statin-exposed heart failure patients with or without concomitant use of sacubitril/valsartan (Entresto®)	- PASS - Richiesto nel Risk Management Plan - Multi-database	- 01/09/2017 - 13/02/2025	Concluso*	- Risultati sui dati toscani - Supporto metodologico
(Entresto safety) Non-interventional post-authorization multi-database safety study to characterize the risk of angioedema and other specific safety events of interest in association with use of Entresto® (sacubitril/valsartan) in adult patients with heart failure	- PASS - Richiesto nel Risk Management Plan - Multi-database	- 01/09/2017 - 13/02/2025	Concluso*	- Risultati sui dati toscani - Supporto metodologico
(BRAHMS) The BRodalumab Assessment of Hazards: A Multinational Safety (BRAHMS) study in electronic healthcare databases	- PASS - Richiesto nel Risk Management Plan - Multi-database	- 01/01/2020 - 30/09/2030 (prevista)	In corso	- Risultati sui dati toscani (contributo interrotto) - Supporto metodologico
(Galcanezumab safety) A Retrospective Cohort Study to Assess Drug Utilisation and Long-Term Safety of Galcanezumab in European Patients in the Course of Routine Clinical Care (ISQ-MC-B002)	- PASS - Richiesto nel Risk Management Plan - Multi-database	- 30/06/2020 - 31/12/2026 (prevista)	In corso	- Risultati sui dati toscani (contributo interrotto) - Supporto metodologico
(Comirnaty surveillance) Post Conditional Approval Active Surveillance Study Among Individuals in Europe Receiving the Pfizer-BioNTech Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccine	- PASS - Richiesto nel Risk Management Plan - Multi-database	- 03/09/2021 - 30/09/2025 (prevista)	In corso	- Risultati sui dati toscani (contributo interrotto) - Supporto metodologico
(Comirnaty myo-pericarditis) Post-Authorisation Active Surveillance Study of Myocarditis and Pericarditis Among Individuals in Europe Receiving the Pfizer-BioNTech Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccine	- PASS - Richiesto nel Risk Management Plan - Multi-database	- 10/02/2023 - 01/06/2025	In corso	- Risultati sui dati toscani (contributo interrotto) - Supporto metodologico
(Spikevax in pregnancy) Monitoring safety of Spikevax in pregnancy: an observational study using routinely collected health data in five European countries (COVID-19)	- PASS - Richiesto nel Risk Management Plan - Multi-database	- 31/12/2021 - 22/01/2025	Concluso*	- Risultati sui dati toscani (contributo interrotto) - Supporto metodologico

Tabella 1 (segue)
Studi PASS e PAES registrati nel catalogo HMA-EMA of Real World Data studies in cui ARS è, o è stata, coinvolta

(abbreviazione) Titolo dello studio	Tipo di studio	- Inizio studio - Fine studio	Stato	Contributo fornito ARS
(Spikevax surveillance) Post-Authorization Active Surveillance Safety Study Using Secondary Data to Monitor Real-World Safety of Spikevax in Europe (COVID-19)	- PASS - Richiesto nel Risk Management Plan - Multi-database	- 31/12/2021 - Fine Marzo 2025 (pre- vista)*	In corso	- Risultati sui dati toscani (contributo interrotto) - Supporto metodologico
(Vaxzevria vaccine surveillance) A post-authorisation/post-marketing observational study to evaluate the association between exposure to AZD1222 and safety concerns using existing secondary health data sources (COVID-19)	- PASS - Richiesto nel Risk Management Plan - Multi-database	- 18/02/2022 - 12/12/2024	Concluso	- Risultati sui dati toscani (contributo interrotto) - Supporto metodologico
(Jcovden surveillance) An Observational Post-Authorization Safety Study to Assess the Safety of Ad26.COV2.S Using European Healthcare Data through VAC4EU (COVID-19)	- PASS - Richiesto nel Risk Management Plan - Multi-database	- 23/05/2022 - 07/02/2025	Concluso	- Risultati sui dati toscani (contributo interrotto) - Supporto metodologico
(Paxlovid pregnancy) Safety of Paxlovid During Pregnancy	- PASS - Richiesto nel Risk Management Plan - Multi-database	- 28/02/2024 - 31/03/2026 (prevista)	In corso	supporto metodologico
(Paxlovid hep/renal) Safety of Paxlovid Among Patients with Moderate or Severe Hepatic or Renal Impairment	- PASS - Richiesto nel Risk Management Plan - Multi-database	- 01/03/2024 - 31/03/2026 (prevista)	In corso	supporto metodologico
(Bimervax safety) VAC4EU Postauthorisation Safety Study of BIMERVAX® Vaccine in Europe	- PASS - Richiesto nel Risk Management Plan - Multi-database	- 30/09/2025 - 30/09/2028 (prevista)	In corso	supporto metodologico
(Bimervax effectiveness) VAC4EU Post Authorisation Effectiveness Study of BIMERVAX® Vaccine in Europe	- PAES - Richiesto nel Risk Management Plan - Multi-database	- 30/09/2025 - 30/09/2028 (prevista)	In corso	supporto metodologico

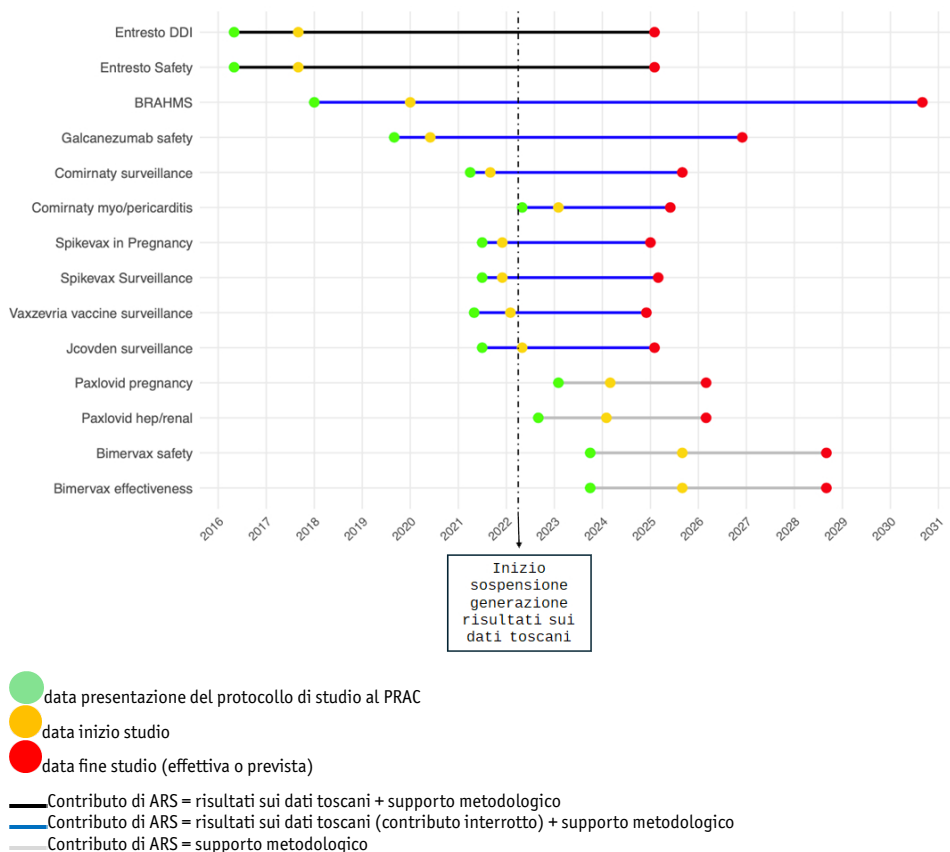
PASS: Post-Authorization Safety Study.
PAES: Post-Authorization Efficacy study.
Multi-database: studio che utilizza almeno due fonti di dato distinte, le quali non sono collegate tra loro a livello di singolo individuo, e che si basa su analisi condotte in parallelo su ciascuna fonte di dati applicando un protocollo di studio comune (6).
*Le informazioni presenti sul Catalogo HMA-EMA non erano aggiornate al momento dell'estrazione dati e sono state sostituite sulla base di quanto riportato nelle minute delle sedute del PRAC o da fonti interne agli stessi studi e accessibili da ARS.

Per ciascuno dei 14 studi oggetto di questa scheda, in **Figura 1** sono rappresentate sulla linea del tempo la data di presentazione del protocollo di studio al PRAC, la data di inizio dello studio e la data di fine studio (reale o prevista). Come si può notare, dopo i provvedimenti del Garante per la Protezione dei Dati Personali e la successiva sospensione dell'uso dei dati amministrativi toscani per contribuire alla generazione

dei risultati dei rispettivi studi, è stato necessario modificare il contributo di ARS e con esso anche i termini contrattuali. Nel caso dei due studi relativi al vaccino Bimervax, invece, la transizione di ARS verso il ruolo di solo supporto metodologico si era già oramai consolidata.

Figura 1

Studi PASS e PAES in cui ARS è, o è stata, coinvolta: data della presentazione del protocollo al comitato EMA competente, data inizio studio, data fine studio. Linea verticale: inizio sospensione della generazione di risultati sui dati toscani



Infine, per dimostrare e descrivere le interazioni tra EMA e ricercatori coinvolti negli studi PASS e PAES a cui ARS ha partecipato abbiamo cercato menzione degli studi di cui sopra sia nelle minute delle sedute PRAC [12] sia nell'EPAR - *Procedural steps taken and scientific information after authorisation* [17] di ciascuno dei medicinali oggetto di studio. Questi documenti sono accessibili pubblicamente sul sito web dell'EMA. In particolare, per questa ricerca sono stati utilizzati gli identificativi degli studi presenti

nel catalogo HMA-EMA of Real World Data studies, quali il numero del protocollo di studio e il numero di procedura EMA assegnato allo studio. Come riportato in **Tabella 2**, le interazioni con il PRAC documentate nelle minute delle sedute della commissione hanno riguardato, nel caso di studi già conclusi come Entresto DDI e Entresto Safety, tutto il processo di esecuzione dello studio, a partire dal disegno, con la sottomissione del protocollo e la possibile richiesta di emendamenti da parte del PRAC stesso, l'implementazione dello studio, con la valutazione dei vari progress interim study report, e la sottomissione del report finale dello studio. Quattro dei 14 studi di cui sopra sono stati anche menzionati nell'EPAR - *Procedural steps taken and scientific information after authorisation* del relativo prodotto medicinale dove le evidenze generate dai PASS in cui l'ARS è stata coinvolta hanno contribuito a supportare le decisioni regolatorie relative all'AIC del farmaco stesso.

Tabella 2

Menzione degli studi post-autorizzativi in cui ARS è, o è stata, coinvolta all'interno delle minute delle sedute del PRAC e/o nello European Public Assessment Report pubblicamente accessibili sulla pagina web di EMA

Studio	Menzione nelle minute del PRAC	Menzione in European Public Assessment Report
Entresto DDI	- maggio 2016 : "PASS protocol for study No. CLCZ696B2015" - ottobre 2016: "MAH's response to MEA 004 as per request for supplementary information adopted in May 2016" - marzo 2017: "MAH's response to MEA 004 as per request for supplementary information (RSI) adopted in November 2016" - luglio 2018: "interim report" - novembre 2018: "MAH's response as per request of supplementary information (RSI)" - giugno 2019: "second interim report" - settembre 2019: "amendment to protocol" - giugno 2020: "third interim report" - ottobre 2020: "MAH's response to third interim report" - giugno 2021: "protocol amendment" - settembre 2021: "SAP" - gennaio 2022: "fourth interim report" - ago-sett 2022: "submission of the final results for the validation sub study" - marzo 2023: "submission of updated RMP to update milestone for study CLCZ696B2014 and CLCZ696B2015" - maggio 2023: "submission of updated RMP to update milestone for study CLCZ696B2014 and CLCZ696B2015 (WS2434)" - febbraio 2025 (agenda PRAC) : "submission of the final report"	12/5/2023 application n. WS2434 This was an application for a variation following a worksharing procedure according to Article 20 of Commission Regulation (EC) No 1234/2008. C.I.11.z - Introduction of, or change(s) to, the obligations and conditions of a marketing authorisation, including the RMP - Other variation
Entresto Safety	- maggio 2016 : "PASS protocol for study No. CLCZ696B2014" - ottobre 2016: "MAH's response to MEA 002 as per request for supplementary information adopted in May 2016" - marzo 2017: "MAH's response to MEA 002 as per request for supplementary information (RSI) adopted in November 2016" - luglio 2018: "first interim report" - novembre 2018: "MAH's response as per request of supplementary information (RSI)" - giugno 2019: "second interim report" - giugno 2020: "third interim report" - giugno 2021: "fourth interim report" - gennaio 2022: "substantial protocol amendment" - giugno 2022: "substantial protocol amendment and fifth interim report" - ago-sett 2022: "submission of the final results for the validation sub study" - marzo 2023: "submission of updated RMP to update milestone for study CLCZ696B2014 and CLCZ696B2015" - maggio 2023: "submission of updated RMP to update milestone for study CLCZ696B2014 and CLCZ696B2015 (WS2434)" - febbraio 2025 (agenda PRAC) : "submission of the final report"	12/5/2023 application n. WS2434 This was an application for a variation following a worksharing procedure according to Article 20 of Commission Regulation (EC) No 1234/2008. C.I.11.z - Introduction of, or change(s) to, the obligations and conditions of a marketing authorisation, including the RMP - Other variation

Tabella 2 (segue)

Menzione degli studi post-autorizzativi in cui ARS è, o è stata, coinvolta all'interno delle minute delle sedute del PRAC e/o nello European Public Assessment Report pubblicamente accessibili sulla pagina web di EMA

Studio	Menzione nelle minute del PRAC	Menzione in European Public Assessment Report
BRAHMS	- gennaio 2018: "Protocol (version 1.0) for study NIS-KYNTHUEM-1345" - Giugno 2018 "MAH's response to MEA 002 [Protocol (version 1.0)]" - Novembre 2018: "MAH's response to MEA 002.1 as per the request for supplementary information (RSI) adopted in June 2018" - MAGgio 2019: "MAH's response to MEA 002.2 as per the request for supplementary information (RSI) adopted in December 2018" - Agosto 2020: "Interim report" - Agosto 2021: "Second study progress report" - luglio 2022: "Amendment to a protocol previously agreed in 2019 for PASS KYNTHUEM-1345" - agosto 2023: "Revised protocol (version 6.0) for PASS KYNTHUEM-1345" - settembre 2024: "INTERIM STUDY REPORT / Study NIS-KYNTHUEM-1345"	-
Galcanezumab safety	- Settembre 2019: "Protocol for study I5Q-MC-B002" - Febbraio 2020: "MAH's response to MEA 003 [protocol for study I5Q-MC-B002] as per the request for supplementary information (RSI) adopted in September 2019" - marzo 2024: "From Initial MAA: Galcanezumab European Drug Utilization and Safety Outcomes Study (Planned). - To describe, in real-world clinical practice, the utilization of galcanezumab in Europe, and the incidence of important safety outcomes such as serious hypersensitivity and long-term safety including serious cardio-vascular events, and malignancies. - The secondary objective is to provide context for incidence rates of safety events seen in the galcanezumab cohort by describing the incidence rates observed in a comparator cohort and, as feasible, to conduct comparative safety analyses of serious cardiovascular events, serious hypersensitivity reactions, and malignancies using patients initiated on other prophylactic migraine medication as a control. (Cat. 3)"	-
Comirnaty Surveillance	- aprile 2021: "study protocol" - giugno 2021: "MAH's response to MEA 017" - marzo 2022: "Substantial amendment to a protocol previously agreed in June 2021 for study C4591021" - giugno 2022: "MAH's response to MEA 017.2 [substantial amendment to a protocol previously agreed in June 2021 for study C4591021]" - luglio 2022: "MAH's response to MEA 017.2 [protocol previously agreed in June 2021 for study C4591021]" - gennaio 2023: "Second interim report for study C4591021" - luglio 2023: "Third interim report for study C4591021" - agosto 2023: "Protocol amendment for study C4591021" - gennaio 2024: "Statistical analysis plan amendment and interim report for study C4591021" - giugno 2024: "fifth interim study report + a grouped application (EMA/H/C/005735/II/0206/G among them: C.I.11.b: Submission of an updated RMP version 11.2 in order to implement changes to an agreed post-authorisation study (C4591021 protocol amendment 4) in the RMP, where there is an impact on the description of the study.)"	13/06/2024: II/0206/G This was an application for a group of variations (among those: C.I.11.b - Introduction of, or change(s) to, the obligations and conditions of a marketing authorisation, including the RMP - Implementation of change(s) which require to be further substantiated by new additional data to be submitted by the MAH where significant assessment is required)
Comirnaty myo-pericarditis	- maggio 2022: "Protocol for study C4591038" - giugno 2022: "MAH's response to MEA 047 as per request for supplementary information (RSI) adopted in May 2022" - marzo 2023: "Initial statistical analysis plan (SAP) for study C4591038" - agosto 2023: MAH's response to MEA 047.2 as per the request for supplementary information (RSI) adopted in March 2023" - gennaio 2024: "MAH's response to MEA 047 as per RSI adopted in May 2022" - novembre 2024: "****Protocol amendment / Justification for extension of a milestone for study C4591038**** Change request of due date of Final study report from September 2024 to 30 June 2025. Study C4591038"	

Tabella 2 (segue)

Menzione degli studi post-autorizzativi in cui ARS è, o è stata, coinvolta all'interno delle minute delle sedute del PRAC e/o nello European Public Assessment Report pubblicamente accessibili sulla pagina web di EMA

Studio	Menzione nelle minute del PRAC	Menzione in European Public Assessment Report
Spikevax pregnancy	- luglio 2021: "study protocol" - settembre 2021: "MAH's response to MEA 034 as per the request for supplementary information (RSI) adopted in July 2021" - aprile 2022: "MAH's response to MEA 034.1 as per the request for supplementary information (RSI) adopted in September 202185 together with a statistical analysis plan (SAP)" - luglio 2022: "First interim report for study mRNA-1273-P905" - settembre 2022: "MAH's response 034.2 as per the request for supplementary information (RSI) adopted in April 2022 together with a statistical analysis plan (SAP)" - gennaio 2023: "MAH's response to MEA 034.4 as per the request for supplementary information (RSI) adopted in September 2022 together with a revised protocol (v 1.2) and the second interim report" - luglio 2023: "Third interim report"	
Spikevax surveillance	- marzo 2021: "feasibility assessment" - maggio 2021: "MAH's response to MEA 004 as per the request for supplementary information (RSI) adopted in March 2021" - luglio 2021: "study protocol" - settembre 2021: "MAH's response to MEA 004.2 as per the request for supplementary information (RSI) adopted in July 2021" - gennaio 2022: "CHMP requested PRAC advice on the assessments. At an extraordinary meeting convened remotely on 26 January 2022, PRAC discussed and adopted an advice to CHMP. Based on the review of the available data and relevant assessments, PRAC considered for the mRNA60 vaccines (Comirnaty and Spikevax) that the available data regarding vaccination in pregnancy is sufficient to justify an amendment of their product information and to align those as much as possible with current guidelines. In addition, PRAC supported to introduce new recommendations to reflect that mRNA vaccines may be used during breast-feeding. Regarding adenovirus vaccines (Covid-19 vaccine Janssen and Vaxzevria), PRAC agreed that based on the currently available data the product information should remain unchanged. With regard to the recombinant, adjuvanted vaccine (Nuvaxovid), PRAC also supported to keep the product information unchanged." - aprile 2022: "Submission of a statistical analysis plan (SAP) for study mRNA-1273-P904" - luglio 2022: "Second interim report for study mRNA-1273-P904" - agosto 2022: "MAH's response to MEA 004.5 as per request for supplementary information adopted in April 2022" - gennaio 2023: "Third interim report for study mRNA-1273-P904" - luglio 2023: "Fourth interim report for study mRNA-1273-P904"	23/06/2022 II/0062 - Annex II - Submission of an updated RMP version 4.0 in order to remove 'anaphylaxis' as an important identified risk; to remove 'interaction with other vaccines' as a safety concern in study mRNA-1273-P904 following the outcome of the EMEA/H/C/005791/MEA/004.4 procedure; to implement the WHO-approved INN elasomeran'; to update the study milestones for the mRNA-1273-P301, mRNA1273-P203, mRNA-1273- P201, mRNA-1273-P901, mRNA-1273-P903 and mRNA-1273-P910 studies and to add study mRNA1273-P911 to the RMP. The Annex II of the Product Information is updated accordingly.
Vaxzevria* surveillance	- maggio 2021: "study protocol" - luglio 2021: "EMA request to submit within 7 days an updated protocol for study D8111R00006 in the context of Signal of immune thrombocytopenia + MAH's response to MEA 007 as per the request for supplementary information (RSI) adopted in May 2021 + MAH's response to MEA 007.1 as per the request for supplementary information (RSI) adopted at the July 2021 plenary meeting" - gennaio 2022 "first progress report for study D8111R00006" - febbraio 2022 "statistical analysis plan" - giugno 2022 "MAH's response to SAP of study D8111R00006 as per request for supplementary information adopted in feb 2022" - luglio 2022 "first interim report for study D8111R00006" - gennaio 2023 "protocol amendment for study D8111R00006" - settembre 2023 "from initial MAA"	

Tabella 2 (segue)
Menzione degli studi post-autorizzativi in cui ARS è, o è stata, coinvolta all'interno delle minute delle sedute del PRAC o/e nello European Public Assessment Report pubblicamente accessibili sulla pagina web di EMA

Studio	Menzione nelle minute del PRAC	Menzione in European Public Assessment Report
Jcovden** surveillance	- luglio 2021: "Protocol for study VAC31518COV4003 + II/0006/G "... In addition, the MAH took the opportunity to update the RMP with the milestone date for the submission of the protocol for study VAC31518COV4003: a post-authorisation observational study to assess the safety of Ad26.COV2.S using electronic health record (EHR) database(s) in Europe"" - dicembre 2021: "MAH's response to MEA 008 as per the request for supplementary information (RSI) adopted in July 2021." - marzo 2023: "Submission of a protocol amendment for study VAC31518COV4003" + "interim report"	-
Paxlovid hep/renal	- Febbraio 2023: "Initial protocol for study C4671047" - Luglio 2023: "MAH's response and Revised Protocol for Study C4671047 (amendment 1) adopted in February 2023"	-
Paxlovid pre-gnancy	- settembre 2022: "Protocol for study C4671037" - Febbraio 2023: "Initial protocol for study C4671037" - Luglio 2023: "Submission of a protocol amendment 2"	-
Bimervax safety	- ottobre 2023: "Protocol submission for the non-imposed, non-interventional, category 3 post authorisation observational study to assess the safety of Bimervax using electronic health record (HER) databases in Europe (PASS VAC4EU)" - aprile 2024: "Amended Protocol and MAH's responses to MEA 008 as per the request for supplementary information (RSI) adopted in October 2023" - ottobre 2024: "Study Progress Report (Version 1.0) / VAC4EU*** Post-authorisation Safety Study of BIMERVAX® Vaccine in Europe"	-
Bimervax effectiveness	- presentato il protocollo a metà 2023, approvato a maggio 2024 (da documenti di ARS)	-

PRAC: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee; EPAR: European Public Assessment Report; EMA: European Medicine Agency; SAP: Statistical Analysis Plan; MAH: Marketing Authorization Holder
*Withdrawal of the marketing authorisation: 27/03/2024
**Withdrawal of the marketing authorisation: 09/08/2024

RISPOSTA ALLA DOMANDA

A partire dal 2017 fino a febbraio 2025, l'ARS Toscana ha partecipato a 13 Post Authorisation Safety studies (PASS) e 1 Post Authorization Efficacy Study (PAES). In tutti i casi si è trattato di studi previsti nel Risk Management Plan del prodotto medicinale stabilito al momento del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) da parte di EMA. Tutti gli studi a cui ARS Toscana ha partecipato, finanziati come previsto dalla normativa dalla casa farmaceutica proprietaria dell'AIC del farmaco oggetto di studio, sono stati condotti in accordo al Codice di Condotta ENCePP, che garantisce la trasparenza durante tutto il processo di esecuzione dello studio e l'indipendenza scientifica dei ricercatori che ne sono responsabili. L'ARS Toscana ha contribuito a questi studi mettendo a disposizione sia i risultati ottenuti sui dati amministrativi regionali toscani, sia il proprio supporto metodologico, fino a che l'utilizzo dei dati amministrativi è stato sospeso successivamente ai provvedimenti dell'Autorità Garante per la protezione dei dati personali, per cui il contributo di ARS si è limitato al solo supporto metodologico.

Le numerose menzioni degli studi in cui ARS Toscana ha partecipato nelle minute delle sedute del Pharmacovigilance Risk Assessment Committee riguardanti sia la fase di disegno, di implementazione e di reporting dei risultati finali dello studio, dimostrano lo stretto monitoraggio da parte dell'Agenzia Europea dei Medicinali rispetto all'esecuzione di questi studi e la rilevanza degli stessi. Inoltre, la menzione di 4 di questi studi negli European Public Assessment Report degli stessi farmaci oggetto di studio dimostra l'importante ruolo di ARS nella generazione di evidenze utili a supportare decisioni regolatorie di livello europeo sulle condizioni di commercializzazione ed uso di questi farmaci. Ciò dimostra che ARS Toscana è un ente pubblico che fornisce un contributo fattivo ed esperto rispetto alla tutela delle garanzie di sicurezza ed efficacia dell'uso dei farmaci e dei vaccini in commercio in Europa.

Riferimenti bibliografici

- [1] G. Roberto et al. Cases of acquired hemophilia A following COVID-19 vaccines: Cogent safety signal or possible reporting/detection bias? Preliminary evidence from Tuscany, Italy. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* Volume 32, Issue 6 p. 694-699
- [2] G. Roberto et al. Time to Treatment Intensification in Patients Receiving DPP4 Inhibitors Versus Sulfonylureas as the First Add-On to Metformin Monotherapy: A Retrospective Cohort Study. *Front Pharmacol* 2022 May 30;13:871052. doi: 10.3389/fphar.2022.871052
- [3] G. Roberto et al. Identifying Cases of Type 2 Diabetes in Heterogeneous Data Sources: Strategy from the EMIF Project. *PLoS One*. 2016 Aug 31;11(8):e0160648. doi: 10.1371/journal.pone.0160648.
- [4] A. Schultze et al. A comparison of four self-controlled study designs in an analysis of COVID-19 vaccines and myocarditis using five European databases *Vaccine*. 2024 Apr 30;42(12):3039-3048. doi: 10.1016/j.vaccine.2024.03.043. Epub 2024 Apr 5.
- [5] D. Messina et al. Specifying and mapping design choices from the protocol to the study script in a complex multi-database study to improve transparency and efficiency: The experience of a demonstration project in IMI-ConcePTION. ICPE 2023, the 39th international conference on pharmacoepidemiology and therapeutic risk management (ICPE), Aug 2025, Halifax, Canada. pp.532-533, (10.1002/pds.5687). (hal-04830955)
- [6] R. Gini et al. Different Strategies to Execute Multi-Database Studies for Medicines Surveillance in Real-World Setting: A Reflection on the European Model *Clin Pharmacol Ther*. 2020 May 5;108(2):228-235. doi: 10.1002/cpt.1833
- [7] Gini et al. Quantifying outcome misclassification in multi-database studies: The case study of pertussis in the ADVANCE project *Vaccine*. 2020 Dec 22;38 Suppl 2:B56-B64. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.07.045. Epub 2019 Oct 31.

- [8] R. Gini et al. Describing diversity of real world data sources in pharmacoepidemiologic studies: The DIVERSE scoping review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2024 May;33(5):e5787. doi: 10.1002/pds.5787.
- [9] G. Limoncella et al. Addressing bias due to measurement error of an outcome with unknown sensitivity in database epidemiological studies *American Journal of Epidemiology*, kwae423, <https://doi.org/10.1093/aje/kwae423>
- [10] Post-authorisation safety studies (PASS) European Medicine Agency - website [last access on 7 March 2025] <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/post-authorisation-safety-studies-pass>
- [11] C. Voltz-Girolt. Oncology and Hematology Office. European Medicines Agency. Post-authorisation Safety and Efficacy studies. Cancer Medicines Forum -20thDecember 2022 [Presentation] https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-post-authorisation-safety-and-efficacy-studies-c-voltz-girolt-ema_en.pdf
- [12] Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) - European Medicine Agency - website [last access on 7 March 2025] <https://www.ema.europa.eu/en/committees/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac>
- [13] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) - European Medicine Agency - website [last access on 7 March 2025] <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-medicinal-products-human-use-chmp>
- [14] Gini et al. The ENCePP Code of Conduct: A best practise for scientific independence and transparency in noninterventional postauthorisation studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2019 Apr;28(4):422-433. doi: 10.1002/pds.4763. Epub 2019 Mar 5.
- [15] European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCEPP) - Code of Conduct - website [last access on 7 March 2025] https://encepp.europa.eu/encepp-toolkit/code-conduct_en
- [16] Catalogue of RWD studies - European Medicine Agency - website [last access on 7 March 2025] <https://catalogues.ema.europa.eu/catalogue-rwd-studies>
- [17] European public assessment reports: background and context - European Medicine Agency - website [last access on 7 March 2025] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/what-we-publish-medicines-when/european-public-assessment-reports-background-context>
- [18] Garante per la Protezione di Dati Personali (GDPP) - Provvedimento del 7 aprile 2022 [9772545] - <https://www.garanteprivacy.it/web/guest/home/docweb/-/docweb-display/docweb/9772545>