

POTENZIALITÀ E LIMITI DEGLI STUDI PASS

Strengths and limitations of Post-Authorization Safety Studies (PASS)

Annalisa Capuano, Liberata Sportiello

Centro Regionale di Farmacovigilanza-Regione Campania, Sezione di Farmacologia "L. Donatelli"
Dipartimento di Medicina Sperimentale, Seconda Università degli Studi di Napoli

Keywords

Post-Authorization Safety Studies
Safety profile
Prospective observational studies
Real-life methodologies

Abstract

The new European Directives and Regulations, introduced in 2010 and actually applied in 2012, have modified the Pharmacovigilance activities across the European Union (EU). In fact, the new legislation has introduced several significant changes, including the conduct of additional post-authorization safety studies (PASSs) as an obligation imposed by an EU Competent Authority (CA) to marketing authorization holders (MAHs) or conducted voluntarily. PASS is defined as "any study relating to an authorized medicinal product conducted with the aim of identifying, characterizing, or quantifying a safety hazard, confirming the safety profile of the medicinal product, or of measuring the effectiveness of risk management measures". Since in the last 15 years several drugs have been withdrawn from the market for safety issues, the post-marketing stage is now considered as the main source of safety data, and clinical trials are only a part of the pharmacological research. The new legislation clarified the past misinterpretation of the PASSs, avoiding significant but unnecessary efforts for both MAHs and CAs.

PASSs may be both imposed and voluntary. Moreover, even if the PASSs may be clinical trials, non-interventional studies are predominant. All non-interventional PASSs shall have a written study protocol and the registration in the EU PAS Register. In August 2015, the EMA has launched a 12-month pilot project to provide scientific advice for MAHs in order to improve the design of PASSs. Although the conduct of PASSs can improve the knowledge on drug safety, several limits still characterize these studies. However, a higher quality, and a well-defined design of study, an increased transparency, a more expertise in pharmacoepidemiology and an improved exchange of information among stakeholders can improve the conduct of PASSs to obtain essential drug safety information and, at the same time, to avoid raising concerns otherwise useless.

La fase post-marketing è oggi considerata la fonte più ricca di dati sulla sicurezza e i trial clinici costituiscono solo una parte della ricerca su un farmaco.

Negli ultimi anni si è assistito nel panorama europeo ad una svolta epocale in termini di farmacovigilanza, disciplina rappresentata dall'insieme delle attività volte alla rilevazione, valutazione, comprensione e prevenzione delle reazioni avverse o di qualsiasi altro problema correlato all'uso dei farmaci [1].

Con l'adozione nel 2010 del Regolamento UE 1235/2010 e della Direttiva 2010/84/UE, divenuta operativa nel 2012, è stata applicata in tutti i Paesi dell'Unione Europea la nuova normativa europea in materia di farmacovigilanza. Allo scopo di garantire la salute pubblica riducendo l'impatto delle reazioni avverse da farmaci e, al contempo, rafforzare la possibilità di identificazione del segnale velocizzando l'iter delle procedure europee, la nuova normativa ha introdotto una serie di significativi cambiamenti, tra cui la possibilità di imporre ai titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio (AIC) di condurre ulteriori studi post-autorizzativi di sicurezza (PASS) e di efficacia (PAES) e l'istituzione all'interno dell'Agenzia Europea dei Medicinali (*European Medicines Agency, EMA*) del *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)*, composto da membri nominati dagli Stati membri e dalla Commissione, con il compito di valutare la sicurezza dei medicinali.

Corrispondenza: Annalisa Capuano. Via Santa Maria di Costantinopoli 16 - 80138 Napoli.
E-mail: annalisa.capuano@unina2.it

La necessità di nuove disposizioni è nata anche dal fatto che negli ultimi 15 anni sono stati ritirati dal mercato numerosi farmaci per problematiche di sicurezza, portando ad una maggiore attenzione alla fase post-autorizzativa. Infatti, attualmente, le agenzie regolatorie e tutti gli *stakeholders* considerano la fase *post-marketing* come la fonte più ricca di dati sulla sicurezza e i trial clinici costituiscono solo una parte della ricerca su un farmaco [2]. Infatti, il trial clinico randomizzato (RCT), strumento sperimentale primario della ricerca clinica *pre-marketing*, seppur caratterizzato da elevati standard scientifici, etici e metodologici, si distingue, al contempo, per una serie di limitazioni. Caratteristiche quali la breve durata della sperimentazione clinica, la selezione e il numero limitato della popolazione inclusa negli RCT, la ristretta indicazione terapeutica per la quale il farmaco viene sperimentato e, infine, la condizione controllata nella quale qualsiasi studio clinico viene condotto comportano spesso l'impossibilità di traslare i risultati clinici ottenuti nel corso degli RCT alla popolazione generale. Pertanto, la reale efficacia, o *effectiveness*, e la sicurezza dei farmaci non saranno conosciute appieno finché questi non saranno impiegati in condizioni di *real life* [3].

Con la recente introduzione da parte dell'EMA del progetto pilota di *adaptive licensing* [4], mirato ad accelerare l'accesso ai farmaci in via di sviluppo, i sopracitati limiti rischiano di aumentare ulteriormente. L'*adaptive licensing* è un processo di autorizzazione prospettico, che comporta l'autorizzazione anticipata di un farmaco e, dunque, un precoce utilizzo dello stesso in una popolazione ristretta di pazienti, per poi proseguire con la raccolta di evidenze al fine di ampliare l'accesso al farmaco a popolazioni di pazienti più ampie. Tuttavia, gli studi clinici che supportano l'efficacia del farmaco autorizzato secondo meccanismi di *adaptive licensing* non si caratterizzano per elevati standard metodologici; spesso le popolazioni di pazienti arruolate sono altamente selezionate e di piccola dimensione e anche gli *endpoint*, che si basano su esiti surrogati o di processo, non risultano sempre clinicamente rilevanti [5]. Inoltre, in accordo ai dati della Commissione Europea queste procedure di approvazione accelerate spesso si associano ad una maggiore probabilità di ritiro dal mercato o emissione di un *black box warning* del farmaco commercializzato e, nel caso di AIC condizionate, ad una inottemperanza da parte dei titolari di AIC nel presentare i dati clinici di efficacia e sicurezza richiesta dall'agenzia regolatoria competente [6].

Alla luce, dunque, di quanto esposto, è chiaro che solo nel corso della quarta fase della sperimentazione clinica, quella *post-marketing*, è possibile valutare il reale rapporto rischio/beneficio di un qualsiasi farmaco e l'attuazione di studi PASS risponde in pieno alla necessità di definire meglio il profilo di sicurezza dei farmaci di recente commercializzazione. Tali studi erano già stati menzionati nel 2008 nelle linee guida di farmacovigilanza, che costituivano il *volume 9A of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union - Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use* [7]. Tuttavia, esse creavano ambiguità nel definire ciò che costituisce o non costituisce uno studio PASS [8]. La difforme interpretazione da parte delle aziende farmaceutiche si evidenziava, infatti, variando dall'*under-* all'*over-reporting*, dall'inconsistente supervisione e monitoraggio dei PASS e dalla mancata inclusione di aggiornamenti rilevanti dello studio nel piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan*, RMP) e nei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Reports*, PSUR), ad un approccio più conservativo, in cui le aziende includevano qualsiasi studio *post-marketing* negli RMP/PSUR o segnalazioni di informazioni irrilevanti sulla sicurezza di un farmaco. Questa non corretta interpretazione degli studi PASS implicava un lavoro significativo e non necessario sia per le aziende che per le autorità competenti. Invece, l'attuale contesto normativo, che regola gli studi PASS e che ha sostituito il volume 9A, è rappresentato dalla Direttiva 2010/84/UE, dal Regolamento (EC) 1235/2010, dall'VIII Modulo delle *Guideline on Good Pharmacovigilance Practices (GVP) - Post authorisation Safety Study (PASS)* [9] e dal Regolamento di Esecuzione della Commissione N°520/2012. In accordo a quanto riportato dall'art. 1 della Direttiva 2010/84, un PASS è definito come *uno studio relativo ad un medicinale già autorizzato, di natura interventistica e non, effettuato allo scopo di individuare, caratterizzare o quantificare un rischio, confermare il profilo di sicurezza di un medicinale o misurare l'efficacia delle misure di gestione dei rischi.*

Gli studi PASS, sia imposti che volontari, possono essere interventistici o non interventistici/osservazionali. Ad oggi, gli studi PASS sono maggiormente studi di tipo non interventistico/osservazionale.

I principali scopi di uno studio PASS sono:

- identificare, caratterizzare o quantificare un *safety hazard*;
- confermare il profilo di sicurezza di un farmaco;
- valutare i rischi connessi ad un medicinale in popolazioni per le quali si dispone di minime o nulle informazioni di sicurezza (ad esempio, le donne in stato di gravidanza, specifici gruppi di età, pazienti con patologie renali o epatiche);
- valutare l'andamento dell'utilizzazione del farmaco al fine di accrescere la conoscenza sulla sicurezza dello stesso (ad esempio, tramite analisi delle indicazioni terapeutiche per le quali il farmaco è impiegato, il dosaggio, le co-mediezioni, gli errori terapeutici) [10];
- misurare l'efficacia delle misure di gestione dei rischi.

Secondo quanto riportato nel modulo VIII B delle GVP [9], gli studi PASS sono classificati in 4 categorie:

- Categoria 1: studio imposto da un'autorità competente nell'ambito dell'Unione Europea (UE) come condizione per l'autorizzazione all'immissione in commercio;
- Categoria 2: studio imposto da un'autorità competente nell'ambito dell'Unione Europea come specifico obbligo per l'autorizzazione all'immissione in commercio in circostanze eccezionali;
- Categoria 3: studio richiesto come parte del Piano di Gestione del Rischio (*Risk Management Plan*, RMP) in accordo con l'autorità competente;
- Categoria 4: studio non richiesto dall'UE o dall'autorità nazionale competente.

Alla luce di tale classificazione, i PASS non imposti (categoria 4) sono sponsorizzati o condotti dal titolare di AIC secondo una iniziativa del tutto volontaria [11].

Uno studio PASS può, inoltre, essere interventistico o non interventistico, indipendentemente dalla sua natura imposta o volontaria. Se uno studio PASS è interventistico deve essere applicata la Direttiva 2001/20/CE e, pertanto, trattasi di trial clinico di fase IV. Ad oggi, gli studi PASS sono maggiormente studi di tipo non interventistico/osservazionale [12] e si definiscono tali se sono cumulativamente soddisfatti i seguenti requisiti:

- il medicinale viene prescritto in conformità con i termini dell'AIC;
- l'assegnazione del paziente ad una particolare strategia terapeutica non è decisa in anticipo da un protocollo di sperimentazione, ma rientra nella prassi corrente e la prescrizione del farmaco è chiaramente separata dalla decisione di includere il paziente nello studio;
- nessuna procedura diagnostica o di monitoraggio supplementare è applicata ai pazienti e sono utilizzati metodi epidemiologici per l'analisi dei dati raccolti.

Gli studi non interventistici sono definiti dall'approccio metodologico utilizzato e non dagli obiettivi scientifici. Studi non interventistici comprendono la ricerca su banche dati in cui tutti gli eventi di interesse sono già accaduti (es. caso-controllo, di coorte, cross-sectional o altri disegni di studio facendo uso di dati secondari). Essi includono anche quelli che coinvolgono la raccolta di dati primari (es. studi osservazionali prospettici e registri in cui i dati raccolti derivano dalla pratica clinica di *routine*), a condizione che i requisiti di cui sopra siano soddisfatti. In questa tipologia di studi, interviste, questionari, prelievo di campioni di sangue e *follow-up* dei pazienti possono essere effettuati come parte della normale pratica clinica.

Gli studi PASS non interventistici, imposti o volontari, devono avere un protocollo di studio scritto. Il PRAC è responsabile della valutazione e approvazione dei protocolli e dei risultati dei PASS imposti. Tutti gli studi PASS non interventistici imposti devono essere, inoltre, inseriti in un registro europeo EU PAS, accessibile pubblicamente. L'EMA è, inoltre, tenuta a rendere pubblici sul suo portale web i protocolli e gli abstract dei risultati dei PASS imposti riportati nel registro EU PAS. Anche gli studi PASS su base volontaria e quelli che sono richiesti nell'ambito del RMP per indagare ulteriormente su problematiche di sicurezza e per valutare l'efficacia delle attività di minimizzazione del rischio e qualsiasi altro PASS, dovrebbero essere inseriti nel Registro EU PAS. Gli scopi primari di tale registro sono la garanzia della trasparenza dei dati, la riduzione dei *bias* correlati alla pubblicazione dei risultati degli studi clinici,

la promozione dello scambio di informazioni e, infine, la collaborazione tra gli *stakeholders* (inclusi esponenti dell'accademia, gli *sponsor* e le agenzie regolatorie) per quel che concerne l'osservanza dei principali criteri dettati dalla normativa europea di farmacovigilanza [13]. Finché il Registro EU PAS non sarà del tutto operativo, gli studi PASS e PAES saranno registrati nel portale *European network of centres for pharmacovigilance & epidemiology* (ENCePP), un network europeo istituito da EMA e mirato, similmente al Registro EU PAS, al potenziamento delle attività di sorveglianza *post-marketing*, alla garanzia di elevati standard metodologici nonché alla promozione della trasparenza e indipendenza della ricerca [14].

Secondo quanto riportato nel modulo VIII B delle GVP [9], alcuni requisiti (es. struttura e contenuto del protocollo, relazione finale e *abstract* dello studio) sono obbligatori per i PASS non interventistici imposti; tuttavia, anche se non obbligatori, sono raccomandati per quelli su base volontaria, per poter assicurare lo stesso livello di trasparenza, standard scientifici e di qualità.

Una recente revisione dei primi tre anni (luglio 2012-luglio 2015) di studi PASS condotti in UE, effettuata da una grande multinazionale attiva nei servizi alle case farmaceutiche (Quintiles) ha evidenziato che dei 189 differenti studi PASS (corrispondenti a 353 sottomissioni di protocolli) il 49% (n=93) era stato inserito nel registro EU PAS e di questi solo 40 (21%) avevano un protocollo disponibile [15]. Nel 74% dei protocolli, il principale scopo dello studio riguardava la valutazione di una problematica di sicurezza, nel 34% di farmacoutilizzazione e nel 25% dell'efficacia nella minimizzazione dei rischi. Nel 58% degli studi è stata utilizzata una fonte primaria per la raccolta dati. Inoltre, nel 65% degli studi non era stato definito un *comparator*, mentre la principale ragione per la quale il PRAC aveva richiesto la revisione dei protocolli di studio (22% dei 353 protocolli sottomessi) era il disegno dello stesso (36,8%), seguita dall'analisi dei dati (27,6%) e dalla fonte dei dati/popolazione (27,6%).

Il Registro europeo destinato agli studi PASS ha lo scopo di garantire la trasparenza dei dati, ridurre i bias correlati alla pubblicazione dei risultati degli studi condotti, promuovere lo scambio di informazioni e la collaborazione tra gli stakeholders.

Per migliorare ulteriormente la conduzione degli studi PASS e al contempo fornire supporto alle aziende interessate, nell'agosto 2015 l'EMA ha lanciato un progetto pilota della durata di 12 mesi che si basa sulle competenze del PRAC dell'Agenzia. Il focus principale del progetto pilota sono i PASS non obbligatori, vale a dire gli studi che non sono una condizione per l'AIC. Il progetto consente di richiedere una consulenza scientifica al fine di avviare studi PASS di elevata qualità e in grado di fornire informazioni utili su un medicinale in condizioni di *real life*. Come detto, il PRAC attualmente approva i protocolli di studi PASS obbligatori e può rivedere i protocolli di PASS non obbligatori. La finalità di tale consulenza avviata dall'autorità regolatoria europea è, quindi, quella di offrire un supporto scientifico alla progettazione degli studi, soprattutto quelli non obbligatori, affinché possano essere di alta qualità, portando ad un'interazione più intensa con le aziende e contribuendo a ridurre i tempi di revisione dei protocolli.

Ad oggi (settembre 2016), sono presenti nel registro EU PAS 884 studi, di cui 435 (49%) in corso, 241 (27%) completati e 208 (24%) programmati. La maggior parte (n=742; 84%) riguarda studi osservazionali, mentre il restante 16% studi di sorveglianza attiva (n=34), trial clinici (n=20) ed altro (n=88) [16]. Il 51% degli studi registrati (n=454) è stato, inoltre, richiesto dall'autorità regolatoria.

La garanzia della qualità e della trasparenza degli studi PASS è certamente un aspetto di fondamentale importanza. Tra i più importanti vantaggi degli studi PASS vi è sicuramente la possibilità di poter valutare la sicurezza di un dato farmaco in più ampie casistiche di pazienti. Gli studi PASS, infatti, contemplanò l'arruolamento di popolazioni solitamente escluse dagli RCT, quali pazienti in poli-terapia, con comorbidità, pazienti di particolari gruppi di età e donne in gravidanza. Tuttavia, se da un lato, tali studi sono volti a migliorare la conoscenza del profilo di sicurezza dei farmaci, soprattutto se autorizzati in tempi brevi, essi presentano, d'altro canto, una serie di limiti. Infatti, in accordo alla definizione della Direttiva 2010/84/EU, lo studio PASS sembra includere non solo gli studi condotti secondo usi *in-label* ma anche impieghi *off-label* dei farmaci, implicando pertanto che qualsiasi nuovo dato di sicurezza emerso da studi condotti fuori dalle indicazioni autorizzate degli stessi, dovrebbe essere comunicato all'Autorità competente e tenuto in considerazione nell'analisi rischio/beneficio del medicinale

[8]. In effetti, il *template* del RMP dell'EMA richiede informazioni sull'utilizzo diverso da quanto previsto, incluso l'uso *off-label*. La raccolta dei dati sull'uso *off-label*, quando possibile, può corrispondere ad un lavoro di minimizzazione dei rischi poiché può facilitare il disegno di studi interventistici appropriati finalizzati a prevenire tale pratica poiché ritenuta dannosa. Per qualsiasi studio PASS che includa la raccolta di dati *off-label*, è importante garantire che i processi operativi dello studio non incoraggino la prescrizione *off-label*. Pertanto, potrebbe essere prudente prevedere una scheda raccolta dati separata relativa agli utilizzatori *off-label*.

Altro aspetto limitativo degli studi PASS (tenuto conto che la maggior parte è di tipo osservazionale) riguarda la necessità di una significativa *expertise* in farmacoepidemiologia [12]. Infatti, la valutazione dei dati di sicurezza dei farmaci avviene, come già detto, mediante una varietà di metodologie di studio, includendo il coorte, il caso-controllo, il *cross-sectional*, i registri e gli RCT. Pertanto, la comprensione dei punti di forza e dei limiti dei *database* automatici e dei dati osservazionali (es. *bias*, fattori di confondimento, ecc.) è essenziale per definire il disegno di studio ed analizzare in maniera appropriata i dati, senza stabilire conclusioni premature o non corrette che potrebbero condurre a specifiche decisioni sul profilo di sicurezza del farmaco in esame. In termini epidemiologici, un *bias* si riferisce ad un errore nella misura di una variabile, mentre un fattore di confondimento rappresenta un errore nell'interpretazione di ciò che dovrebbe essere una misura accurata. Tuttavia, in generale i due concetti vanno sotto la stessa denominazione di "*bias*" ed è importante la comprensione delle loro possibili fonti in qualsiasi studio osservazionale pianificato. In realtà, il numero crescente di studi osservazionali condotti in Europa coinvolge strategie prospettiche di raccolta dati, simile a quella ottenuta con i trial clinici. Il risultato è che tale attività è rimasta confinata all'utilizzo di fonti secondarie di dati (es. prescrizioni farmaceutiche) a causa dei costi e dei problemi logistici associati alla raccolta prospettica dei dati da fonti primarie [12]. Sebbene molti studi siano condotti in maniera retrospettiva su fonti primarie di dati, essi sono generalmente considerati inferiori rispetto alla controparte prospettica. Tuttavia, anche quest'ultima presenta dei limiti. Infatti, sebbene necessitano di maggiori risorse, studi di sicurezza prospettici sono considerati semplicemente attività di raccolta dati aggiuntivi su eventi avversi. Di conseguenza, molti non prevedono nel disegno di studio la presenza di un confronto interno. Pertanto, la gran parte dei protocolli PASS sono ristretti a metodologie descrittive e ciò espone i risultati ad un confronto con dati esterni generalmente non adeguati (mancanti di fattori chiave per la comparabilità) [12].

Inoltre, inizialmente gli studi PASS osservazionali/prospettici sono stati erroneamente considerati come degli studi di registro e strutturati sulla base di linee guida per un trial; pertanto, non era inusuale che fossero ignorate diverse fonti di *bias* sia nel disegno dello studio che nell'analisi dei dati. Ad esempio, l'adozione di criteri di esclusione simili a quelli usati nel trial clinico può risultare inadeguata nella normale pratica clinica. Inoltre, il disegno di uno studio richiede di essere adattato al particolare farmaco e alle problematiche di sicurezza ad esso connesse; pertanto, tali problematiche dovrebbe essere identificate nel protocollo di studio sulla base della metodologia prescelta.

Il miglioramento della conduzione degli studi PASS può contribuire ad aumentare ancor di più le informazioni sulla sicurezza dei farmaci nella real life.

In conclusione, nonostante i limiti intrinseci di alcune tipologie di studi, i PASS rappresentano comunque un valido strumento per far fronte alla inevitabile necessità di dati clinici di sicurezza, soprattutto in relazione a quei farmaci che hanno ottenuto una AIC accelerata. Ad oggi, è ancor più difficile ottenere e mantenere l'autorizzazione sul mercato di un farmaco. Infatti, per l'approvazione di un farmaco sono richiesti sempre più studi sulla sicurezza e nell'ambito del piano di gestione del rischio che rappresentano ormai una parte integrante delle attività di farmacovigilanza attiva. Pertanto, la qualità dei dati generati da tali studi deve essere strettamente monitorata e valutata. Gli studi PASS offrono, quindi, un nuovo strumento per studiare il profilo di sicurezza dei farmaci nella *real life*. L'esigenza di studi PASS adattati al tipo di farmaco in esame dovrebbe essere supportata dalla fonte dei dati proposta. Inoltre, un protocollo per studi PASS ben strutturato ed esaustivo, oltre che ben condotto, non può che aumentare la probabilità di ottenere informazioni necessarie sulla sicurezza dei farmaci e, nello stesso tempo, evitare di sollevare preoccupazioni altrimenti inutili.

Bibliografia

- [1] Edwards IR. Pharmacovigilance. *Br J Clin Pharmacol*. 2012; 73(6):979-82.
- [2] Borg JJ, Tanti A, Kouvelas D, et al. European Union pharmacovigilance capabilities: potential for the new legislation. *Ther Adv Drug Saf*. 2015; 6(4):120-40.
- [3] Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: to whom do the results apply? *Lancet*. 2005; 365:82-93.
- [4] European Medicines Agency launches adaptive licensing pilot project. Disponibile al sito: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/03/news_detail_002046.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1. Ultimo accesso il 10 settembre 2016.
- [5] De-regolamentazione travestita da accesso precoce alle cure? Disponibile al sito: http://www.ricercaepatica.it/articoli.php?archivio=yes&vol_id=2108&id=22838. Ultimo accesso il 10 settembre 2016.
- [6] Progetto PRIME: un esempio di come EMA sta spingendo per attuare un mercato accelerato. Ma a quale prezzo per i pazienti? Disponibile al sito: <http://www.evidence.it/articolodettaglio/209/it/490/progetto-prime-un-esempio-di-come-ema-sta-spingendo-per-attuare/articolo>. Ultimo accesso il 10 settembre 2016.
- [7] EMA. VOLUME 9A of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union - Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use. September 2008. Disponibile al sito: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-9/pdf/vol9a_09-2008_en.pdf. Ultimo accesso il 10 settembre 2016.
- [8] Benedicte Huberlant et al. Post Authorization Safety Studies (PASS); Updated EU Regulations. *LIFE SCIENCE I TECHNICAL BULLETIN. ISSUE N°42 / MARCH 2011*.
- [9] Guidelines on good pharmacovigilance practices (GVP). EMA/813938/2011 Rev 2*; 4 August 2016. Disponibile al sito: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2016/08/WC500211731.pdf. Ultimo accesso il 10 settembre 2016.
- [10] Non-interventional post-authorisation safety studies: definition, obligations and requirements. Disponibile al sito: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/01/WC500137847.pdf. Ultimo accesso il 10 settembre 2016.
- [11] Agenzia Europea dei Medicinali. Post-authorisation safety studies (PASS). Disponibile al sito: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000377.jsp&mid=WC0b01ac058066e979. Ultimo accesso il 10 settembre 2016.
- [12] Kiri VA. A pathway to improved prospective observational post-authorization safety studies. *Drug Saf*. 2012; 35(9):711-24.
- [13] The European Union electronic Register of Post-Authorisation Studies (EU PAS Register). Disponibile al sito: http://www.encepp.eu/encepp_studies/indexRegister.shtml. Ultimo accesso il 10 settembre 2016.
- [14] Tubach F, Lamarque-Garnier V, Castot A; participants of Round Table N° 5 of Giens XXVI. Role of the post-marketing authorisation studies in drug risk surveillance: specifications and methodologies. *Therapie*. 2011; 66(4):355-62, 347-54
- [15] Engel P, Velentgas P (Quintiles). Review of three years of Post Authorization Safety Studies (PASS) landscape under the 2010 European Pharmacovigilance. May 2016. Disponibile al sito: <http://www.quintiles.com/library/presentations/review-of-3-years-of-pass-landscape-under-the-2010-european-pharmacovigilance>. Ultimo accesso il 10 settembre 2016.
- [16] The European Union electronic Register of Post-Authorisation Studies (EU PAS Register) to register (or resume a draft application for) a new study, update existing study records or search the EU PAS Register. Disponibile al sito: <http://www.encepp.eu/encepp/studiesDatabase.jsp>. Ultimo accesso il 10 settembre 2016.