Ministero della Salute

DIREZIONE GENERALE DEI FARMACI E DISPOSITIVI MEDICI
Sperimentazione e ricerca

Workshop

"Comitati Etici e ricerca osservazionale: teoria e pratica"

Roma, 9 luglio 2004
Grand Hotel Palatino, Via Cavour 213

9.30	*Registrazione dei partecipanti*		
10.00	**Presentazione della giornata**		dr. Martini
10.10	**Riferimenti normativi per gli studi osservazionali**		dr. Tomino
10.40	**Studi osservazionali e studi sperimentali: coerenza tra obiettivi, disegni e classificazione**		dr. Raschetti
11.10	*Coffee break*		
11.30	**Aspetti critici nella definizione e valutazione degli studi osservazionali**		dr.ssa Carle
12.00	**Norme di buona pratica nella ricerca osservazionale:**		
	> **obiettivi del gruppo di lavoro della SISMEC**		dr.ssa Patarnello
	> **orientamenti del Gruppo Studi Osservazionali della SSFA**		dr. Fuccella
12.50	*Discussione generale*		
13.20	*Pausa pranzo*		
14.30	**Tra osservazione e sperimentazione: esempi di protocollo**		dr.ssa Miceli dr.ssa Villani
15.30	*Tavola rotonda e discussione generale*	*moderatori:*	prof. Grigoletto dr. Tomino
17.00	*Conclusione dei lavori*		

OsSC
Osservatorio Nazionale Sperimentazione Clinica
http://oss-sper-clin.sanita.it/

in collaborazione con
SISMEC (Società Italiana di Statistica Medica ed Epidemiologia Clinica)

Sommario

Riferimenti normativi per gli studi osservazionali	*dr. Tomino*
Studi osservazionali e studi sperimentali: coerenza tra obiettivi, disegni e classificazione	*dr. Raschetti*
Aspetti critici nella definizione e valutazione degli studi osservazionali	*dr.ssa Carle*
Norme di buona pratica nella ricerca osservazionale: > obiettivi del gruppo di lavoro della SISMEC > orientamenti del Gruppo Studi Osservazionali della SSFA	 *dr.ssa Patarnello* *dr. Fuccella*
Studi osservazionali e valutazioni di efficacia: tra bias ed evidenza	*prof. Grigoletto*
Tra osservazione e sperimentazione: un'esperienza dell'INT di Milano	*dr.ssa Miceli*
Tra osservazione e sperimentazione: esempi di protocollo	*dr.ssa Villani*

a cura di Simona de Gregori e Roberta Coppari

Riferimenti normativi per gli studi osservazionali

dr. Carlo Tomino

Roma, 9 luglio 2004
Comitati etici e ricerca osservazionale: teoria e pratica

Riferimenti normativi per gli studi osservazionali

Carlo Tomino
Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)

Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali

Ministero della Salute

Programma

- Riferimenti normativi per gli studi osservazionali
- Studi osservazionali e studi sperimentali: coerenza tra obiettivi, disegni e classificazione

Coffee break

- Aspetti critici nella definizione e valutazione degli studi osservazionali

- Norme di buona pratica nella ricerca osservazionale:
- obiettivi del gruppo di lavoro della SISMEC
- orientamenti del Gruppo Studi Osservazionali della SSFA

Discussione generale

Pausa pranzo

- Tra osservazione e sperimentazione: esempi di protocollo

Tavola rotonda e discussione generale

Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali

Ministero della Salute

Grazie

- Ai Relatori
- Alla SISMEC
- Alla SSFA
- A tutti voi per la partecipazione e (spero) per la discussione costruttiva
- Alla Segreteria Organizzativa

Decreto Legislativo 24 giugno 2003 n.211
Pubblicato sul Supplemento ordinario 130/L alla Gazzetta Ufficiale n. 184 del 9 agosto 2003.

"attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della Buona Pratica Clinica nell'esecuzione della Sperimentazione Clinica di medicinali per uso clinico"

Non si applica agli Studi Osservazionali

Cosa abbiamo oggi in Italia come riferimento normativo ?

Circolare n.6 del 2 settembre 2002

- Regole per la trasparenza dei dati e la loro pubblicazione *(Impegno da parte dello sponsor e valutazione da parte di CE)*
- **Studi osservazionali (*definizioni, metodologia*)**
- Studi spontanei (*Aspetti amministrativi, criteri di ragionevolezza per il pagamento delle quote dovute ai CE, verifica indipendenza degli studi*)

(

2. *Studi clinici non interventistici ("osservazionali").*

2.1 Si definisce sperimentazione non interventistica lo studio centrato su problemi o patologie nel cui ambito i medicinali sono prescritti nel modo consueto conformemente alle condizioni fissate nell'autorizzazione all'immissione in commercio. L'inclusione del paziente in una determinata strategia terapeutica non è decisa in anticipo dal protocollo di sperimentazione, ma rientra nella normale pratica clinica e la decisione di prescrivere il medicinale è del tutto indipendente da quella di includere il paziente nello studio.

2.2 I protocolli di ricerca devono adottare una metodologia particolarmente rigorosa, dato che i risultati non sono protetti da procedure di allocazione randomizzata di pazienti e/o interventi. Come per gli studi clinici randomizzati devono essere definiti in modo univoco e coerente:

a) le motivazioni e le ipotesi della ricerca;

b) le attese dello studio;

c) i criteri di analisi e di interpretazione dei risultati (siano questi intesi come descrittivi o tali da suggerire, documentare, confermare relazioni di causalità);

d) la proposta di analisi statistiche appropriate.

2.3 Valgono per gli studi osservazionali tutte le regole applicabili alle sperimentazioni cliniche per quanto riguarda:

a) la trasparenza delle sponsorizzazioni ed i relativi aspetti economici;

b) la proprietà dei dati e la trasparenza dei risultati;

c) il rispetto dei diritti dei partecipanti alla ricerca per quanto concerne le informazioni sullo studio e la tutela della privacy;

d) la possibilità di individuare un comitato scientifico che abbia la responsabilità della gestione/conduzione dello studio.

Osservatorio Nazionale sulla
Sperimentazione Clinica dei Medicinali
Ministero della Salute

2.4 Gli studi clinici dei medicinali di tipo non interventistico "osservazionali" devono essere notificati ai comitati etici locali in cui opera il ricercatore interessato. In base allo specifico statuto di istituzione dei singoli comitati etici, questi potranno procedere ad una formale approvazione oppure ad una semplice presa d'atto.

2.5 Nessun costo aggiuntivo sostenuto per la conduzione e la gestione degli studi osservazionali deve gravare sui fondi del Servizio sanitario nazionale.

Circolare ministeriale n.6 del 2 Settembre 2002
…è tempo di una revisione degli aspetti regolatori?

Un provvedimento specifico per gli studi osservazionali distinto dalla normativa per gli studi clinici interventistici (con termini e definizioni riconosciuti e possibilmente riferiti a linee guida internazionali)

Comitati Etici: notifica oppure approvazione? "Parere unico" per studi osservazionali multicentrici?

Obblighi di farmacovigilanza: quali?

Copertura assicurativa: "istituzionale" o "sperimentale"?

Impiego del farmaco: a carico dello sponsor o del SSN?

Osservatorio Nazionale sulla
Sperimentazione Clinica dei Medicinali
Ministero della Salute

Circolare ministeriale n.6 del 2 Settembre 2002
…è tempo di una revisione degli aspetti regolatori?

Eventuale sponsorizzazione da parte dell'industria farmaceutica (pagamento per eventuali analisi/esami aggiuntivi, per la compilazione di schede o la stesura di relazioni finali, per l'analisi dei dati; accordi standard per l'utilizzo e la proprietà dei dati): modalità univoche?

Testo di consenso informato e privacy: definizione delle informazioni minime da dare al paziente ?

Attività di monitoraggio: quali (anche minime) e chi le esegue?

Controllo super partes: banca dati nazionale /registri pubblici?

Studi osservazionali - studi di safety post marketing
Tipologie

- **Studi epidemiologici (eziologici-osservazionali-di coorte- caso controllo)**
- **Studi farmaco epidemiologici**
- **Studi di valutazione (di costi o della qualità della cura/assistenza)**
- **Studi di farmacosorveglianza**

Linee guida internazionali

- **Guidelines for Company Sponsored Safety assessment of Marketed Medicines (SAMM)**
- **ICH Consensus Guideline: Pharmacovigilance Planning**
- **Post-Authorization Safety Studies (PASS): Vol. IX Pharmacovigilance by the European Commission**

Osservatorio Nazionale sulla
Sperimentazione Clinica dei Medicinali
Ministero della Salute

Studi epidemiologici - proposte

- Richiesta di approvazione al CE → NO
- Copertura Assicurativa → NO
- Notifica al CE → SI
- Documentazione da inviare al CE:
  - Sinossi del protocollo
  - Descrizione delle procedure messe in atto per garantire la confidenzialità delle informazioni
  - Dettagli riguardanti il responsabile e la sede in cui si svolgerà lo studio, al fine di accertamenti ispettivi
  - Identificazione delle fonti di finanziamento
  - Attestazione di copertura di eventuali costi aggiuntivi derivanti dalla conduzione dello studio
  - Nota informativa al paziente e modulo di consenso al trattamento dei dati personali

Studi farmacoepidemiologici - proposte

- Richiesta di approvazione al CE → NO
- Copertura Assicurativa → NO
- Notifica al CE → SI
- Documentazione da inviare al CE:
  - Sinossi del protocollo
  - Descrizione delle procedure messe in atto per garantire la confidenzialità delle informazioni
  - Dettagli riguardanti il responsabile e la sede in cui si svolgerà lo studio, al fine di accertamenti ispettivi
  - Identificazione delle fonti di finanziamento
  - Attestazione di copertura di eventuali costi aggiuntivi derivanti dalla conduzione dello studio
  - Nota informativa al paziente e modulo di consenso al trattamento dei dati personali

Studi di farmacosorveglianza - proposte

- Richiesta di approvazione al CE → NO
- Copertura Assicurativa → NO
- Notifica al CE → SI
- Documentazione da inviare al CE:
  - Sinossi del protocollo
  - Descrizione delle procedure messe in atto per garantire la confidenzialità delle informazioni
  - Dettagli riguardanti il responsabile e la sede in cui si svolgerà lo studio, al fine di accertamenti ispettivi
  - Identificazione delle fonti di finanziamento
  - Attestazione di copertura di eventuali costi aggiuntivi derivanti dalla conduzione dello studio
  - Nota informativa al paziente e modulo di consenso al trattamento dei dati personali

Studi di valutazione della qualità di cura e di descrizione dei profili assistenziali - proposte

- Richiesta di approvazione al CE → NO
- Copertura Assicurativa → NO
- Notifica al CE → SI
- Documentazione da inviare al CE:
  - Sinossi del protocollo
  - Descrizione delle procedure messe in atto per garantire la confidenzialità delle informazioni
  - Dettagli riguardanti il responsabile e la sede in cui si svolgerà lo studio, al fine di accertamenti ispettivi
  - Identificazione delle fonti di finanziamento
  - Attestazione di copertura di eventuali costi aggiuntivi derivanti dalla conduzione dello studio
  - Nota informativa al paziente e modulo di consenso al trattamento dei dati personali

Studi osservazionali prospettici - proposte

- Richiesta di approvazione al CE → SI
- Copertura Assicurativa → NO
- Documentazione da inviare al CE:
  - Protocollo di studio
  - Sinossi del protocollo
  - Scheda raccolta dati
  - Modulo informativo per il paziente
  - Modulo di consenso al trattamento dei dati personali
  - Identificazione delle fonti di finanziamento
  - Attestazione di copertura di eventuali costi aggiuntivi derivanti dalla conduzione dello studio
  - Lista dei centri partecipanti e relativi responsabili
  - CV dello Sperimentatore
  - Proposta di convenzione con riferimento particolare agli aspetti finanziari

Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali

Ministero della Salute

Studi osservazionali e studi sperimentali: coerenza tra obiettivi, disegni e classificazione

dr. Roberto Raschetti

Studi osservazionali e studi sperimentali: coerenza tra obiettivi, disegni e classificazione

Roberto Raschetti

L'inferenza causale

Alcune definizioni (naive) per iniziare a discutere

Studi sperimentali

Una sperimentazione implica la manipolazione di una o più variabili (indipendenti) per poter determinare l'effetto di questa manipolazione su di un'altra variabile (dipendente).

Studi osservazionali (studi non sperimentali)

E' studiato il decorso naturale dei fenomeni. I cambiamenti o le differenze in una o più variabili sono studiati in relazione a cambiamenti o differenze in altre variabili senza l'intervento degli investigatori. Nel caso di trattamenti l'inclusione di un paziente in una determinata strategia terapeutica rientra nella normale pratica clinica e la decisione di prescrivere un trattamento è del tutto indipendente da quella di includere il paziente nello studio.

Raschetti

Inferenze riguardanti gli effetti causali dei trattamenti negli studi epidemiologici e clinici

"Inferences about the effects of treatments involve speculations about the effect one treatment would have had on a unit (subject) which in fact received some other treatment."

[P.R. Rosenbaum]

Inferenza Causale

↓

Meccanismi di assegnazione dei trattamenti

Raschetti

L'approccio controfattuale

"Possiamo definire una causa come essere un oggetto seguito da un altro… dove, se il primo oggetto non ci fosse stato il secondo non sarebbe mai esistito"

David Hume [1748]

Se C non fosse avvenuto non avrei osservato D

Questa definizione che ipotizza cosa sarebbe avvenuto in condizioni contrarie a quelle attuali è chiamata argomentazione (condizionale) <u>controfattuale</u>.

Raschetti

Effetto di un trattamento

"Se un'ora fa non avessi preso due aspirine, il mio mal di testa non sarebbe passato"

Il problema è, naturalmente che non possiamo tornare indietro nel tempo e cambiare trattamento e dobbiamo quindi confrontare un risultato osservato con uno non osservato.

Come possiamo allora operare per valutare un relazione causale?

Attraverso una misura indiretta effettuata tramite il confronto tra due gruppi per la stima dell'effetto

Raschetti

Modello causale di Rubin

Effetto causale, a livello individuale, di *T* sul soggetto *i:*

$$\Delta_i = [Y_i(1) - Y_i(2)]$$

Y(T) esito con il trattamento T, per T=1,2.

$Y_i(1)$ e $Y_i(2)$ non possono essere osservati simultaneamente:

esigenza dei "controlli"

Raschetti

Ceteris paribus

„In an instance in which the phenomenon under investigation occurs, and an instance in which it does not occur, have every circumstance in common save one, that one occurring only in the former; the circumstance in which alone the two instances differ, is the effect, or cause, or a necessary part of the cause, of the phenomenon." (Mill 1856).

II Canone di Mill sulla causalità

Raschetti

Effetto trattamento causale

E' un effetto che gioca a livello del singolo individuo, definito come la differenza nella variabile di risposta Y che potrebbe essere osservata se l'unità (paziente) i fosse esposta al trattamento 1 ed al trattamento 2 nella stessa identica situazione e sotto le medesime circostanze:

$$Y_i(1) - Y_i(2)$$

La questione evidenziata riguarda il tipo di informazione che si può raccogliere dal confronto di due gruppi.

Raschetti

Studi sperimentali=randomizzazione

Se il meccanismo di assegnazione dei trattamenti è casuale, cioè:

$$\text{Prob}\,[T \mid Y(1),Y(2)] = \text{Prob}\,[T]$$

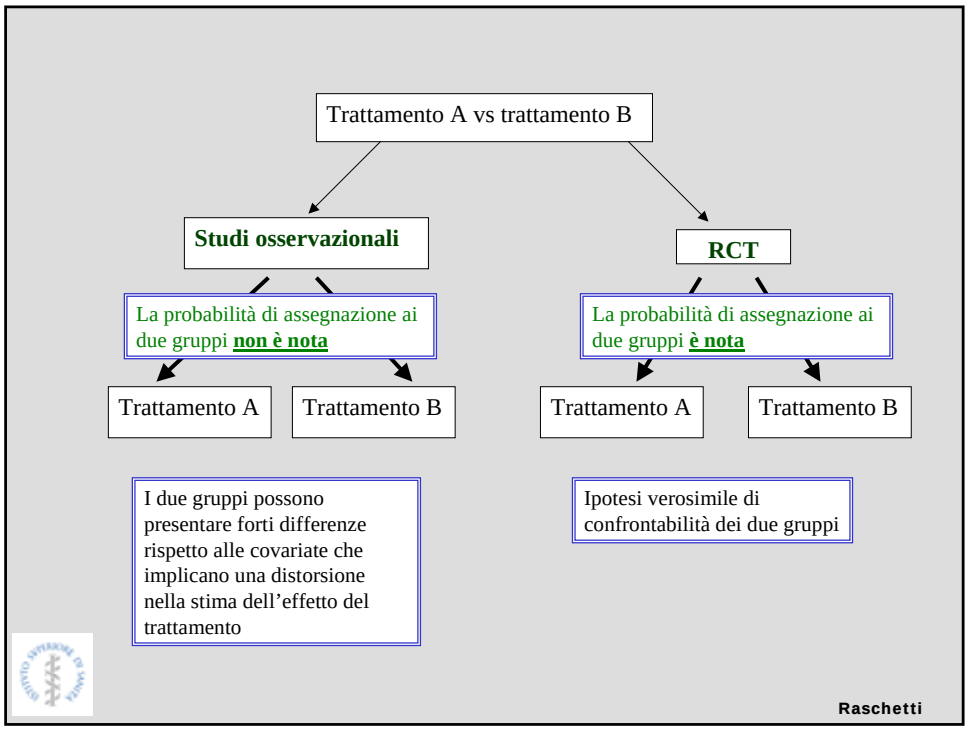
La differenza tra le medie degli esiti negli individui è una stima non distorta dell'Average Causal Effect (ACE):

$$ACE = \Sigma_i \Delta_i / n = \overline{Y}(1) - \overline{Y}(2)$$

Altra condizione

Stable Unit-Treatment Value Assumption (SUTVA): Nessuna interazione tra le unità e tutte le unità trattate ricevono trattamenti identici.

Raschetti



Le procedure di randomizzazione

La randomizzazione è un attributo non della sequenza di allocazione ma del metodo con il quale la sequenza è stata generata.

Due fasi distinte:

1- La generazione delle sequenze;

2- Il mascheramento delle sequenze

In modo da garantire un processo:

Non distorto

Non predicibile

A prova di manipolazioni

Raschetti

Il problema del confondimento negli Studi osservazionali

Il confondimento (dal latino con-fundere, in inglese confounding) è essenzialmente un problema di comparabilità ed in quanto tale è sempre presente nella scienza.

Non è un concetto statistico o analitico ma ha che fare con la logica del ragionamento scientifico e più in particolare con la logica di inferire la causalità dalle osservazioni.

Quando si studia la relazione tra una esposizione ed una patologia una variabile può essere considerata "confondente" se è associata alla esposizione in studio ed è allo stesso tempo un fattore di rischio per la patologia.

Raschetti

Strongly ignorable treatment assignment

Se i soggetti sono assegnati al trattamento o al controllo con differenti probabilità (diverse da zero) che sono una funzione non nota delle sole covariate X, l'assegnazione al trattamento è detta "strongly ignorable" e sarà sufficiente aggiustare per le covariate X per stimare gli effetti del trattamento.

$$\text{Prob}\,[T \mid X, Y(1), Y(2)] = \text{Prob}\,[T \mid X]$$

Non esistono sistematiche, non osservate, differenze al pretrattamento tra soggetti nei due gruppi che siano legate alla risposta in studio

Raschetti

Alcune condizioni di difficoltà nel condurre un RCT

Non appropriatezza	Ipotesi eziologiche (fattori di rischio) Eventi avversi Eventi rari Eventi a lungo termine
Non adeguatezza	Non rappresentatività dei pazienti Non rappresentatività dei settings
Non praticabilità	Riluttanza a partecipare dei pazienti Riluttanza a partecipare dei medici Interventi molto articolati e complessi
Non necessarietà	Vantaggi terapeutici eclatanti

Raschetti

VIEWPOINT

When are observational studies as credible as randomised trials?

Jan P Vandenbroucke

THE LANCET • Vol 363 • May 22, 2004 • www.thelancet.com

Raschetti

Il ruolo della randomizzazione

La randomizzazione rende estremamente più semplice immaginare sistemi che mascherano lo schema di allocazione in modo che un medico non può predire quale trattamento un paziente riceverà al momento del suo ingresso nella sperimentazione

Concealment of allocation in the trial prevents the doctor's opinion from guiding his prescription.

Jan P Vandenbroucke

THE LANCET • Vol 363 • May 22, 2004 • www.thelancet.com

Raschetti

Prescrizione ≠ Prognosi

Nella pratica medica la scelta di un trattamento si basa sulla prognosi attesa

The key to understand how observational studies about adverse drug reactions might approach a similar level of unbiasedness of allocation as if patients were randomised, is the notion of breaking the link between prescription and prognosis.

Jan P Vandenbroucke

THE LANCET • Vol 363 • May 22, 2004 • www.thelancet.com

Raschetti

ADR come patologia da farmaco

Un prerequisito per questo ragionamento è che l'ipotetica ADR possa essere considerata come una patologia diversa da quella per la quale il farmaco è prescritto e con diversi fattori di rischio.

Raschetti

Il caso delle ADR non note

Nel caso degli studi osservazionali sulle ADR un medico conosce il farmaco che ha prescritto ad uno specifico paziente ma in generale non conoscerà il rischio che il paziente avrà di sviluppare una particolare ADR. In queste condizioni il prescrittore è "in cieco" rispetto alla prognosi (cioè il rischio) e le sue scelte non sono state guidate dalla conoscenza dei fattori di rischio.

Ogni differenza eventualmente osservata potrà essere ascritta al farmaco.

Raschetti

Il caso delle ADR note

Quando i fattori di rischio di una ADR sono noti questi saranno considerati nelle modalità di prescrizione. Queste modalità potranno essere utilizzate come criteri di esclusione nel disegno di uno studio.

Ad esempio : FANS → lesioni gastrointestinali

Raschetti

Gli studi di FarmacoEpidemiologia

Studi di coorte
Studi Caso-Controllo

Campionamento all'interno degli studi di coorte
- caso-controllo nested
- caso-coorte

Studi case-crossover
Studi case-series

Studi osservazionali Post Marketing (PMS)

Raschetti

Gli studi di FarmacoEpidemiologia

Gli studi di coorte come riferimento, ma:

Eventi avversi rari
coorti di grandi dimensioni

Esposizione che varia nel tempo
modelli complessi di analisi

Presenza di confondenti
difficile da accertare sull'intera coorte

Uso di database
validazione dei dati

Raschetti

Gli studi caso-controllo

Negli studi caso-controllo classici, il principio fondamentale che guida la selezione dei controlli e che questi devono essere rappresentativi della popolazione che ha dato origine ai casi

Semplice nella teoria, difficile nella pratica

Controlli di popolazione	**partecipazione?**
Controlli ospedalieri	**frequenza di esposizione?**
Eventi acuti	**tempo dell'intervista?**

Raschetti

Il campionamento all'interno di grandi coorti come alternativa all'analisi dell'intera coorte

Il disegno caso-controllo nested

Il disegno caso-coorte

Questi disegni si basano sulla selezione di tutti casi con l'evento in studio osservati all'interno della coorte ma differiscono nella modalità di selezione di un campione dei non casi

Raschetti

Disegno del case-crossover

Viene usato quando una breve esposizione causa un cambiamento transitorio nel rischio di insorgenza acuta di un evento raro

M. Maclure, Am J Epidemiology 1991

Disegno del case series

Un disegno di coorte modificato proposto per stimare l'incidenza di reazioni avverse rare dopo la vaccinazione

Un metodo di sorveglianza attiva post-marketing

CP. Farrington, Biometrics 1995

Raschetti

Cos'è uno studio osservazionale Post Marketing ?

E' uno studio prospettico, condotto nelle condizioni della pratica medica corrente, sui nuovi utilizzatori (soggetti incidenti) di un farmaco, o di una classe di farmaci. E' finalizzato ad approfondire la conoscenza disponibile sul beneficio e sul rischio al termine delle sperimentazioni cliniche pre-registrative.

Di norma sono condotti su molecole che costituiscono una novità terapeutica.

Oggetto di studio sono l'incidenza di ADR e l'incidenza di esiti positivi.

L'avvio di uno studio PMS su di un farmaco è di solito deciso al momento della registrazione (EMEA) o della rimborsabilità (Ag. Nazionali).

- **inception cohort** (first-time medication users)
- **novità:**
  - nuove aree terapeutiche
  - nuove molecole in aree terapeutiche già coperte

Raschetti

Chi sono i soggetti inclusi in un PMS?

Tutti i soggetti che (teoricamente) soddisfano all'insieme delle condizioni previste dalle indicazioni/controindicazioni incluse negli SPC.

$Cond_{eleg}$ [RCT] → $Cond_{pres}$ [SPC]

- Nel caso di *nuove aree terapeutiche* ciò implica che operativamente è quasi impossibile definire un gruppo di controllo (definito come l'insieme dei soggetti che si trovano nelle condizioni previste dagli SPC e che non sono trattati).

Per più molecole all'interno di una nuova area terapeutica il confronto può essere operato tra le diverse molecole.

- Nel caso di *nuove molecole in aree terapeutiche già coperte* il (i) gruppo/i di controllo possono essere i soggetti trattati con le altre molecole già disponibili. [problema del bias da indicazione]

Raschetti

Quando è opportuno condurre uno studio PMS?

- ✓ Per farmaci con un basso profilo di tollerabilità atteso;
- ✓ Nel caso di rischio di uso improprio/allargato del farmaco;
- ✓ Per farmaci di efficacia limitata che rappresentano però una possibile alternativa terapeutica;

Raschetti

Tipologia di analisi

Confronto tra i diversi trattamenti (e/o condizioni di trattamento, ad es. dosaggi,ecc) delle incidenze di ADR e di esiti positivi;

Applicazione di modelli di regressione logistica per l'individuazione di covariate che possano predire le migliori risposte e/o la maggiore probabilità di ADR;

Possibilità di applicare tecniche basate sul "propensity score" per meglio controllare il bias da indicazione;

Applicazione di modelli di analisi di dati longitudinali (misure ripetute nel tempo).

Raschetti

Riflessioni conclusive

- Rilevanza degli obiettivi di studio: eticità
- PMS : Post non Pro Marketing Studies
- Esigenza di un Registro Nazionale: finalità scientifiche

Raschetti

Aspetti critici nella definizione e valutazione degli studi osservazionali

dr.ssa Flavia Carle

Ministero della Salute
DIREZIONE GENERALE DEI FARMACI E DISPOSITIVI MEDICI
Sperimentazione e ricerca

ASPETTI CRITICI NELLA DEFINIZIONE E VALUTAZIONE DEGLI STUDI OSSERVAZIONALI

Flavia Carle
Centro interdipartimentale di
Epidemiologia Biostatistica e Informatica medica

Workshop
"Comitati Etici e ricerca osservazionale: teoria e pratica"
Roma, 9 luglio 2004

Studi osservazionali: definizione

"…. nella ricerca non sperimentale il ricercatore non può controllare le circostanze dell'esposizione…….un semplice confronto tra esposti e non esposti non rifletterà accuratamente l'effetto dell'esposizione…."

(Rothman KJ, S. Greenland, Modern Epidemiology, Philadelphia, USA, 1998)

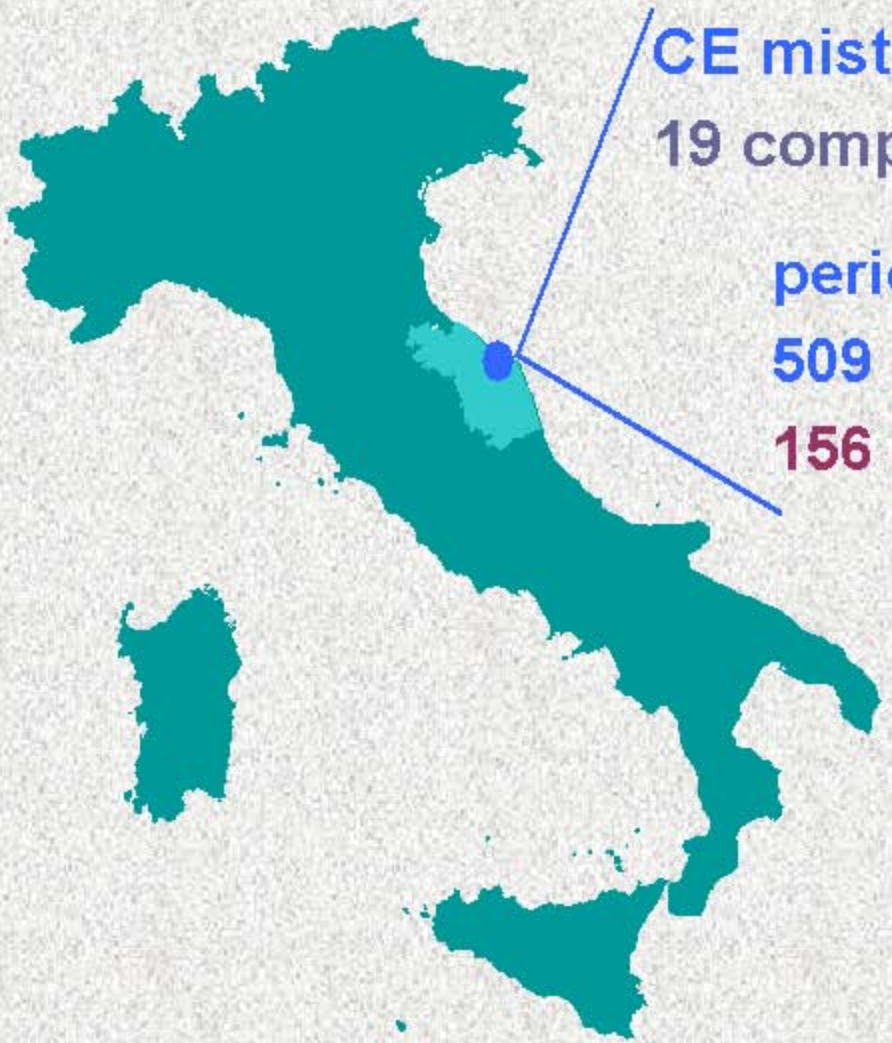
Studi osservazionali: definizione

Dalla CIRCOLARE MINISTERIALE N. 6
(G.U. n. 214 del 12 settembre 2002)

2. *Studi clinici non interventistici ("osservazionali").*

2.1 Si definisce sperimentazione non interventistica lo studio centrato su problemi o patologie nel cui ambito i medicinali sono prescritti nel modo consueto conformemente alle condizioni fissate nell'autorizzazione all'immissione in commercio. L'inclusione del paziente in una determinata strategia terapeutica non è decisa in anticipo dal protocollo di sperimentazione, ma rientra nella normale pratica clinica e la decisione di prescrivere il medicinale è del tutto indipendente da quella di includere il paziente nello studio

Dall'attività di un Comitato Etico:



CE misto Università – AO

19 componenti al 2004

periodo 1/2000 – 6/2004

509 protocolli

156 (31%) studi "osservazionali"

Dall'attività di un Comitato Etico:

Tipologia dei 156 studi osservazionali:

- STUDI PROGNOSTICI	27%
- REGISTRI, STUDI DI INCIDENZA	18%
- STUDI DI FASE IV	13%
- STUDI DI PREVALENZA	13%
- VALUTAZIONE STRUMENTI DI RILEVAZIONE	9%
- ANALISI FATTORI DI RISCHIO	5%
- STUDI GENETICI	5%
- VALUTAZIONE DELLA QUALITA' DELLA VITA	4%
- PROTOCOLLI DIAGNOSTICO-TERAPEUTICI	4%
- STUDI DI FARMACOUTILIZZAZIONE	3%

I punto critico: il CE deve esprimere un parere anche sugli studi non farmacologici?

Dalla CIRCOLARE MINISTERIALE N. 6
(G.U. n. 214 del 12 settembre 2002)

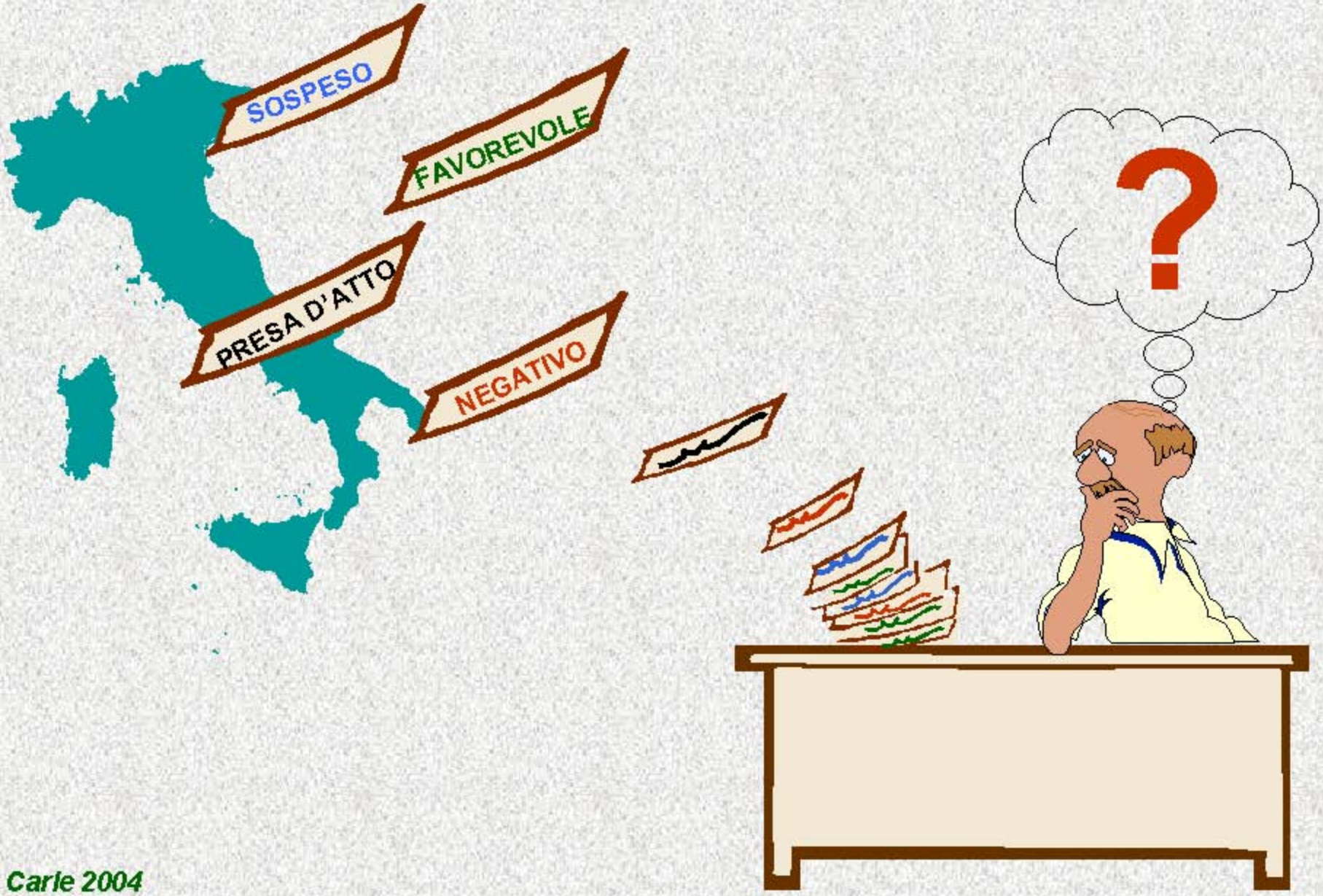
2.4 Gli studi clinici dei medicinali di tipo non interventistico "osservazionali" devono essere notificati ai comitati etici locali in cui opera il ricercatore interessato. In base allo specifico statuto di istituzione dei singoli comitati etici, questi potranno procedere ad una formale approvazione oppure ad una semplice presa d'atto.

I punto critico: il CE deve esprimere un parere anche sugli studi non farmacologici?

Da Altman DG, Statistics and ethics in medical research, British Medical Journal, 1980:

1. **La metodologia statistica è parte integrante della metodologia scientifica**
2. **non è etico condurre uno studio che non abbia solide basi scientifiche, perché:**
   - **espone i pazienti a inutili rischi e inconvenienti**
   - **si sprecano risorse (incluso il tempo!) che potrebbero essere impiegate in attività più utili**
   - **si pubblicano risultati errati e ingannevoli che possono indirizzare la ricerca verso successivi studi inutili**

I punto critico: il CE deve esprimere un parere anche sugli studi non farmacologici?



Il punto critico: *definizione degli obiettivi*

Il disegno dello studio osservazionale nella valutazione degli interventi è complementare e non alternativo al disegno sperimentale (Black N, BMJ 1996, 312: 1215)

uno studio osservazionale si pone OBIETTIVI non raggiungibili con un disegno sperimentale

- **Valutazione della sicurezza**
- **Valutazione dell'efficacia pratica (effectiveness)**
- **Valutazione dell'interazione tra geni e farmaci**
- **Valutazione dell'effetto del trattamento sulla qualità della vita del paziente**
- **.....**

F. Carle 2004

Il punto critico: *definizione degli obiettivi*

Valutazione della sicurezza

Valutazione dell'efficacia pratica (effectiveness)

Valutazione dell'interazione tra geni e farmaci

Valutazione dell'effetto del trattamento sulla qualità della vita del paziente

OBIETTIVI COMPLESSI

Fenomeni multidimensionali

Il punto critico: *definizione degli obiettivi*

Nel protocollo devono essere presenti:

1. Razionale completo e specifico

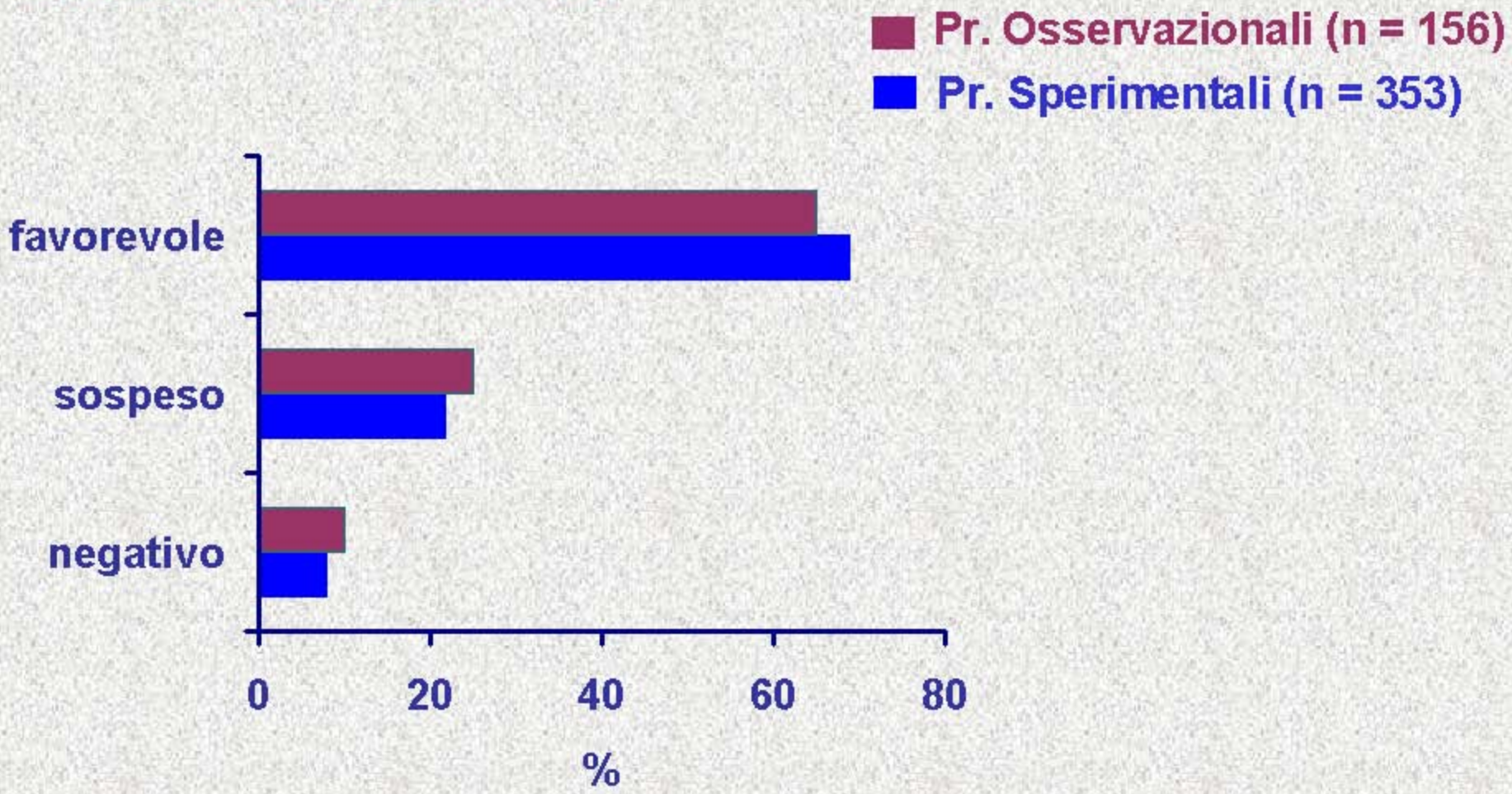
2. Obiettivi ben definiti

scomposizione dell'obiettivo complesso in obiettivi semplici

in analogia alla definizione di efficacia negli studi sperimentali

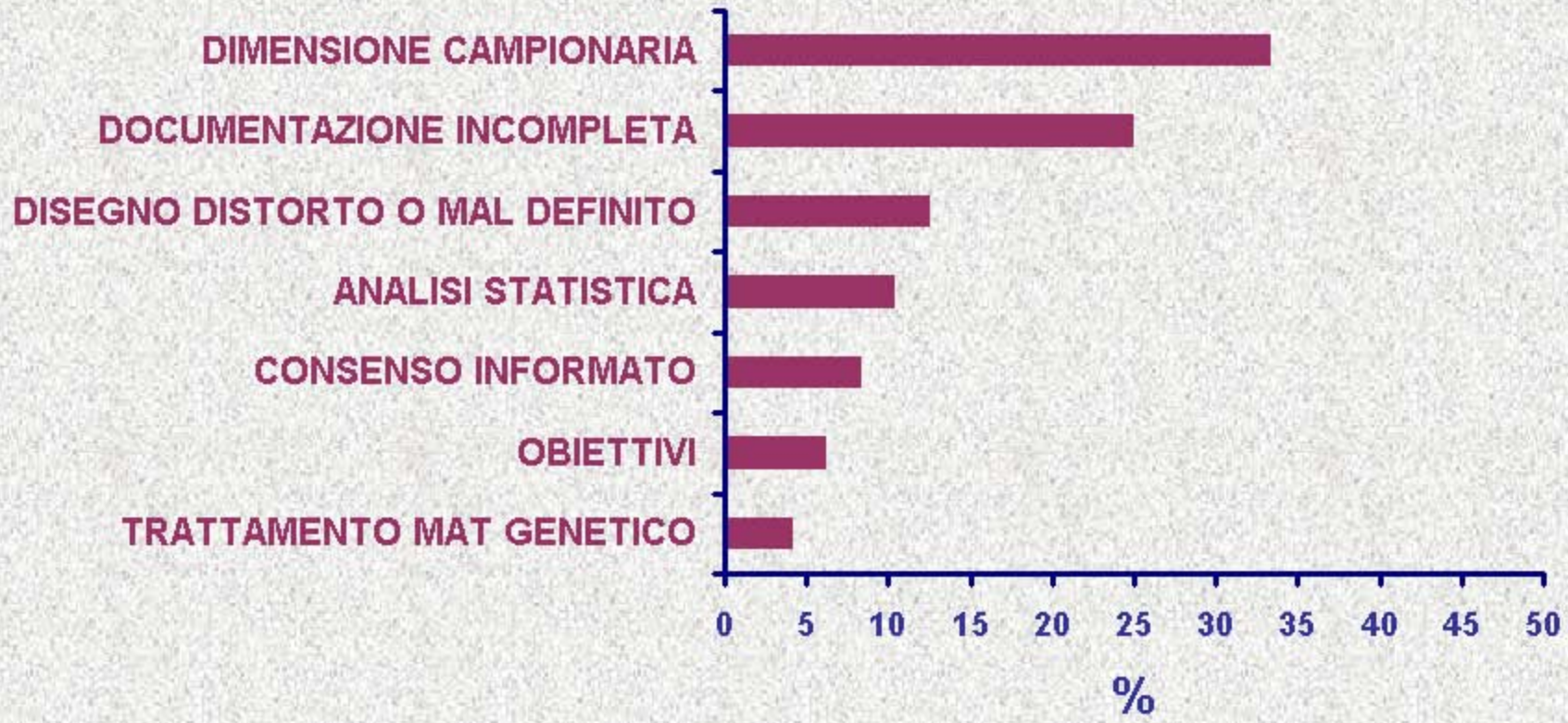
Dall'attività di un Comitato Etico:

Esito dell'esame del CE:



Dall'attività di un Comitato Etico:

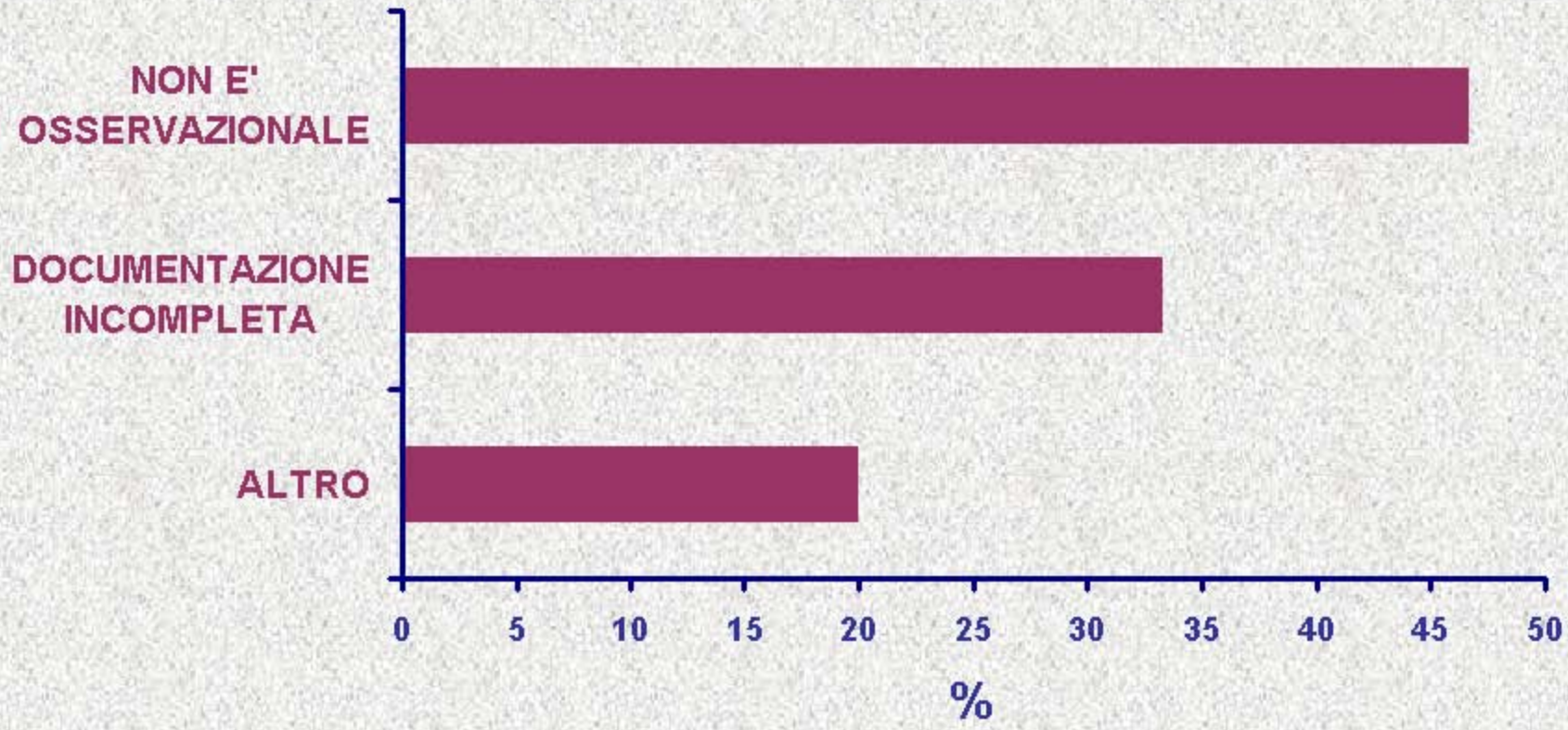
Motivazioni parere sospeso per i protocolli osservazionali



F. Carle 2004

Dall'attività di un Comitato Etico:

Motivazioni parere negativo per i protocolli osservazionali



F. Carle 2004

III punto critico: *è uno studio osservazionale?*

NESSUNA CONFUSIONE

III punto critico: *è uno studio osservazionale?*

QUALCHE CONFUSIONE SE:

sperimentale

1. il farmaco è somministrato con un'indicazione, dosaggio o associazione diverse da quelle previste e la Ditta farmaceutica non fornisce il farmaco

sperimentale

2. lo studio non è farmacologico ma prevede un disegno randomizzato in due o più gruppi,

3. la terapia non è assegnata in base agli obiettivi dello studio ma :

osservazionale

- il protocollo prevede esami aggiuntivi rispetto al consueto follow-up,

osservazionale

- la Ditta farmaceutica fornisce il farmaco

IV punto critico: stima della dimensione campionaria

La stima della dimensione campionaria consente di definire la precisione e la potenza dello studio

Nel protocollo la dimensione campionaria deve essere sempre considerata se si prevede di stimare un effetto o di stimare un'associazione o, in generale, di confrontare due o più gruppi

non è riportata se si tratta di studi di sorveglianza o registrazione di eventi in modo continuativo e sistematico nel tempo (costituzione di banche dati, registri di patologia, ecc), che non prevedono un periodo definito di studio

IV punto critico: *stima della dimensione campionaria*

- *Obiettivi complessi*
- *Molteplicità dei disegni di studio osservazionale*
- *Misure di esito composte*
- *Necessità di considerare diverse covariate*
- Complessità dei modelli di analisi dei dati
- *Scarse informazioni a priori*

V punto critico: la valutazione della validità interna

Nel protocollo di uno studio osservazionale devono essere considerate

1. La distorsione da SELEZIONE (selection bias)

ESEMPIO 1

Terapia ormonale sostitutiva e rischio di MCV nella donna:

Effetto "trattato-sano" (healthy-user effect)

(Nananda F, Ann Int Med, 2003, 139:923)

ESEMPIO 2

Terapia dell'infezione da HIV e sopravvivenza

Effetto "sopravvivenza" (survivor treatment selection bias)

(Marshall J, Ann Int Med, 1996, 124:999)

V punto critico: la valutazione della validità interna

Nel protocollo di uno studio osservazionale devono essere considerate

2. La distorsione da CONFONDIMENTO (confounding bias)

Presenza di variabili associate sia al trattamento che all'esito

ESEMPIO 1

Terapia ormonale sostitutiva e rischio di MCV nella donna:

Confondente = livello socioeconomico

elevato livello socioeconomico → **maggior propensione ad assumere la terapia ormonale sostitutiva**

elevato livello socioeconomico → **minor rischio di MCV**

(Nananda F, Ann Int Med, 2003, 139:923)

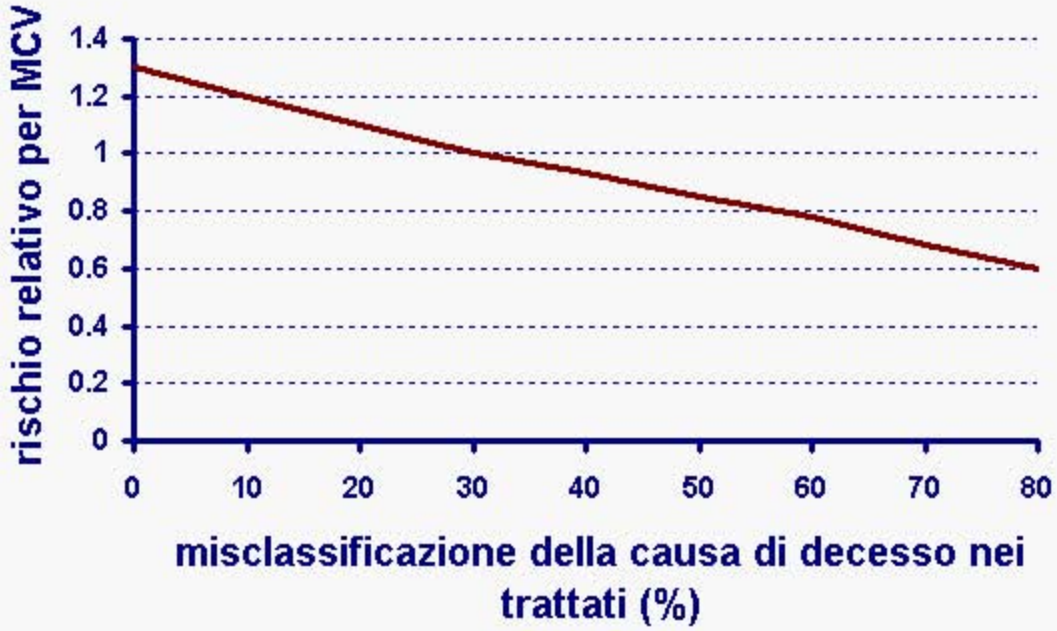
V punto critico: la valutazione della validità interna

Nel protocollo di uno studio osservazionale devono essere considerate

3. La distorsione da INFORMAZIONE (information bias)

Terapia ormonale sostitutiva e rischio di MCV nella donna:

(Nananda F, Ann Int Med, 2003, 139:923)



F. Carle 2004

VI punto critico: l'analisi statistica dei dati

Dalla CIRCOLARE MINISTERIALE N. 6
(G.U. n. 214 del 12 settembre 2002)

2.2 I protocolli di ricerca devono adottare una metodologia particolarmente rigorosa…… ……..devono essere definiti in modo univoco e coerente:
……..
c) i criteri di analisi e di interpretazione dei risultati
d) la proposta di analisi statistiche appropriate

QUINDI …..

VI punto critico: l'analisi statistica dei dati

Nel protocollo di uno studio osservazionale devono essere:

- **definite le variabili di interesse**
- **riportate le caratteristiche e l'affidabilità degli strumenti di rilevazione delle informazioni**
- **descritti i modelli di analisi statistica che si intendono applicare**
- **descritti i metodi per la valutazione della presenza di distorsioni sistematiche e per l'eventuale correzione in fase di analisi**

Coerenza tra
obiettivi, analisi dei dati, stima della dimensione campionaria

Conclusioni

1. Il disegno dello studio osservazionale fornisce informazioni diverse e complementari a quelle fornite da un disegno sperimentale

2. La valutazione dei protocolli di studio da parte del CE:
   - è indispensabile
   - deve comprendere l'analisi della metodologia di studio con particolare riguardo:
     - alle possibili distorsioni
     - ai metodi di correzione proposti
   - può essere complessa

3. Sono necessarie competenze specifiche all'interno del CE

4. È necessaria una formazione specifica e mirata

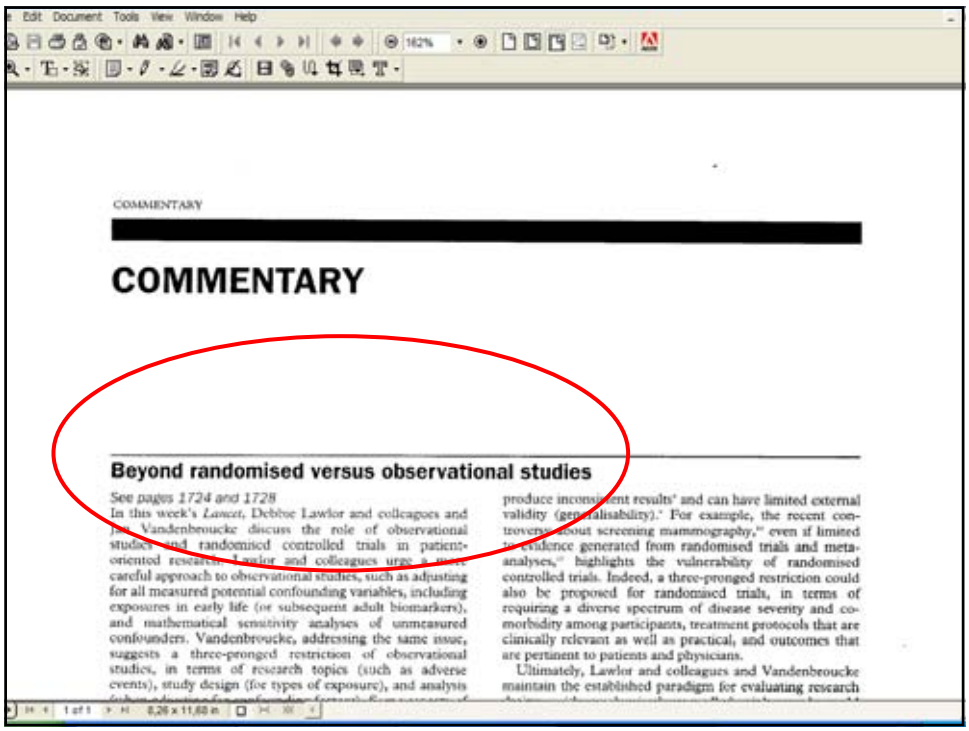
Norme di buona pratica nella ricerca osservazionale:

obiettivi del gruppo di lavoro della SISMEC

dr.ssa Francesca Patarnello

sismec Società Italiana di Statistica Medica ed Epidemiologia Clinica

Gruppo di lavoro studi osservazionali
SISMEC
Società di Statistica Medica ed Epidemiologia Clinica
F. Patarnello
www.sismec.info



COMMENTARY

COMMENTARY

Beyond randomised versus observational studies

See pages 1724 and 1728

In this week's *Lancet*, Debbie Lawlor and colleagues and Jan Vandenbroucke discuss the role of observational studies and randomised controlled trials in patient-oriented research. Lawlor and colleagues urge a more careful approach to observational studies, such as adjusting for all measured potential confounding variables, including exposures in early life (or subsequent adult biomarkers), and mathematical sensitivity analyses of unmeasured confounders. Vandenbroucke, addressing the same issue, suggests a three-pronged restriction of observational studies, in terms of research topics (such as adverse events), study design (for types of exposure), and analysis

produce inconsistent results[7] and can have limited external validity (generalisability).[8] For example, the recent controversy about screening mammography,[9] even if limited to evidence generated from randomised trials and meta-analyses,[10] highlights the vulnerability of randomised controlled trials. Indeed, a three-pronged restriction could also be proposed for randomised trials, in terms of requiring a diverse spectrum of disease severity and co-morbidity among participants, treatment protocols that are clinically relevant as well as practical, and outcomes that are pertinent to patients and physicians.

Ultimately, Lawlor and colleagues and Vandenbroucke maintain the established paradigm for evaluating research

Percezione degli studi osservazionali: rilevazione di alcuni punti critici

- Negli OBIETTIVI

- Razionale ed obiettivi non sempre chiari e rilevanti
- Molti obiettivi contemporanei
- Duplicazioni di studi già esistenti
- Studi costruiti su scala locale, non nazionale, anche quando l'obiettivo lo richiederebbe
- Scelta degli endpoint non sempre validata
- Come si configurano gli studi su banche dati automatizzate?

- Nel DISEGNO

- Spesso non adeguato rispetto all'obiettivo ma determinato da esigenze pratico/operative
- Possibili fonti di distorsione non presentate
- Metodologia insufficiente in alcuni protocolli insufficiente discussione degli aspetti statistici dello studio
- Dimensione campionaria e selezione del campione non determinati e/o discussi su base statistica

- Nella CONDUZIONE DELLO STUDIO

- Scarso coinvolgimento dei centri nel disegno dello studio e nella discussione del protocollo
- Scheda raccolta dati carente
- Sistemi di rilevazione e codifica delle variabili non validati
- Inadeguatezza nella richiesta di consenso del paziente al trattamento dei dati
- Scarso controllo della qualità del dato
- Possibile disomogeneità tra i centri

- Nell' ANALISI DEI RISULTATI
- Spesso pochi risultati da grandi quantità di dati
- Dati mancanti o incoerenti

- Nei RISULTATI
- Scarsa condivisione dei risultati con i ricercatori
- Risultati non sempre pubblicati o disponibili in ritardo
- Comunicazione ai media e non alla comunità scientifica

I passi più importanti..

18 Marzo 2003, Roma
Identificazione del problema

A Roma, il 18 Marzo 2003

Convegno su Biostatistici e Comitati Etici, MinSal & SISMEC,

Alcuni partecipanti osservano che esistono livelli qualitativi molto diversi e modalità di valutazione disomogenee nei protocolli

Programma Roma, 18 marzo 2003

Sintesi

- Qualità bassa e disomogenea
- Obiettivi spesso non rilevanti
- Sponsor non sempre chiari
- Competenza biostatistico non sempre presente
- Disegno e metodi di prevenzione del bias non sempre adeguati
- Atteggiamento relativo alla approvazione CE disomogeneo
- Isolamento del biostatistico nell'esprimere critiche su disegno e criteri metodologici

Milano, 5 Novembre 2003,
Discussione ed approfondimento

Giornata di studio su Ricerca Farmacoepidemiologica, Metodi strumenti e prospettive: Convegno Università Milano Bicocca, 5 Novembre 2003

Programma Milano Bicocca, 5 Novembre 2003

- Importanza della ricerca epidemiologica come completamento delle conoscenze
- Necessità di migliore conoscenza della metodologia e specificità del disegno nella ricerca epidemiologica
- Necessità di elevare i livelli qualitativi sia nella metodologia che nella conduzione
- Volontà ed interesse ad adottare comportamenti di miglioramento della qualità e di coerenza da parte degli sponsor
- Comportamenti diversi da parte dei Comitati Etici: regolamenti diversi sulla ricerca osservazionale?

Gennaio 2004
Creazione gruppi di lavoro SISMEC

Discussione all'interno di SISMEC, Comitato Direttivo

- Discussione di una proposta di linee guida, e raccolta materiale
- Creazione di un gruppo di lavoro studi osservazionali

www.sismec.info

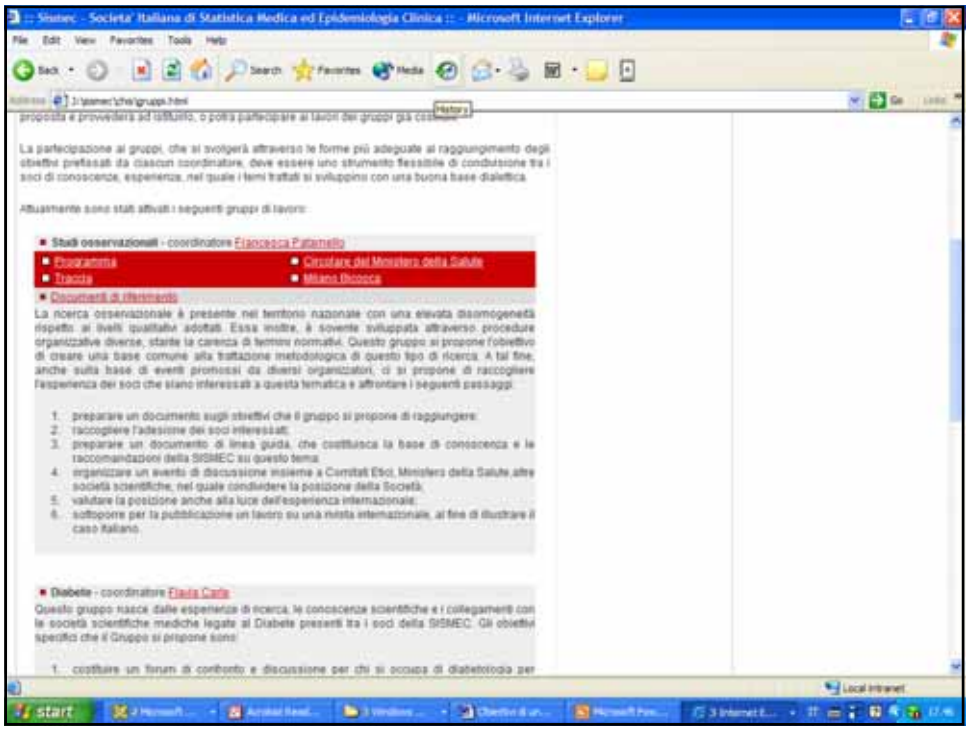
Progettazione della giornata MinSal&SISMEC, Roma 9 luglio 2004 su Studi Osservazionali

Linea guida: una proposta

- **Documento sulle**
- **Norme di Buona Pratica Clinica degli Studi Osservazionali**
- *SISMEC, Società di Statistica Medica ed Epidemiologia Clinica,*
- *Gruppo di lavoro studi osservazionali*
- **Premessa**
- Diversamente dagli studi clinici sperimentali, regolati da norme di buona pratica clinica recepite dalla legislazione nazionale, gli studi clinici osservazionali presentano linee guida e riferimenti normativi limitati alla circolare ministeriale del settembre 2002[i].
- Esistono già numerose pubblicazioni nazionali ed internazionali ed interventi in ambito scientifico che riguardano la buona pratica nella ricerca epidemiologica[ii] e nella ricerca scientifica in generale[iii],[iv],[v] e, negli ultimi mesi, si è iniziato un vivace lavoro di discussione tra diversi interlocutori che può essere sintetizzato in alcuni punti:
- la normativa e le definizioni fornite non rappresentano una guida efficace alla corretta classificazione di queste ricerche ed all'adozione di conseguenti livelli metodologici soddisfacenti;
- il problema della qualità di alcuni studi osservazionali è percepito da parte dei biostatistici dei comitati etici e dalla comunità scientifica;
- alcuni sponsor privati hanno cercato di introdurre delle proprie norme di buona pratica in modo tale da innalzare i livelli qualitativi delle proprie ricerche e da escludere ogni possibile uso di queste ricerche al di fuori dell'ambito della conoscenza medico scientifica e del rispetto della protezione dei soggetti;
- altre società scientifiche hanno portato alla discussione dei loro soci il tema della ricerca osservazionale con finalità simili condividendone i risultati.
-
- [i] Circolare n. 6 del 2 settembre 2002
- [ii] Declich et al, Proposta di linee guida per una buona pratica epidemiologica, Interventi EP, 25 (4-5) luglio-ottobre 2001
- [iii] "Guidelines for Good Epidemiology Practices for Drug, Device, and Vaccine Research in the United States", preparato dall'International Society for Pharmacoepidemiology, 1996
- http://www.hsph.edu/Organizations/DDIL/gep.html
- [iv] "Good Epidemiological Practice: proper conduct in epidemiologic research", preparato dall'IEA/European Epidemiology Group
- http://www.dundee.ac.uk/iea/GoodPract.htm
- [v] "American College of Epidemiology Ethics Guidelines", preparato dall'Ethics and Standards of Practice (ESOP) Committee per conto dell'American College of Epidemiology (ACE) (http://www.pharmacoepi.org/ethdraft.htm);

Ministero della Salute
DIREZIONE GENERALE DEI FARMACI E DISPOSITIVI MEDICI
Sperimentazione e ricerca
Workshop
"Comitati Etici e ricerca osservazionale: teoria e pratica"
Roma, 9 luglio 2004
Grand Hotel Palatino, Via Cavour 213

:: Sismec - Societa' Italiana di Statistica Medica ed Epidemiologia Clinica :: - Microsoft Internet Explorer
sismec
Area News:



Proposte

- Rendere disponibile quanto già esistente e migliorare la condivisione e la formazione
- Migliorare la classificazione/definizione degli studi per facilitare la compliance con la normativa e la valutazione anche attraverso la creazione di uno strumento interattivo
- Condividere e validare attraverso la revisione di esperti e la pubblicazione una linea guida che sia un riferimento per la realizzazione e valutazione dei protocolli
- Mantenere e migliorare il confronto con le istituzioni e la comunità scientifica su questo tema in particolare relativamente alla normativa per la discussione, modifica e formazione

www.sismec.info

Documento sulle Norme di Buona Pratica Clinica degli Studi Osservazionali

SISMEC, Società di Statistica Medica ed Epidemiologia Clinica,
Gruppo di lavoro studi osservazionali

Premessa

Diversamente dagli studi clinici sperimentali, regolati da norme di buona pratica clinica recepite dalla legislazione nazionale, gli studi clinici osservazionali presentano linee guida e riferimenti normativi limitati alla circolare ministeriale del settembre 2002[1].
Esistono già numerose pubblicazioni nazionali ed internazionali ed interventi in ambito scientifico che riguardano la buona pratica nella ricerca epidemiologica[2] e nella ricerca scientifica in generale[3],[4],[5] e, negli ultimi mesi, si è iniziato un vivace lavoro di discussione tra diversi interlocutori che può essere sintetizzato in alcuni punti:

- la normativa e le definizioni fornite non rappresentano una guida efficace alla corretta classificazione di queste ricerche ed all'adozione di conseguenti livelli metodologici soddisfacenti;
- il problema della qualità di alcuni studi osservazionali è percepito da parte dei biostatistici dei comitati etici e dalla comunità scientifica;
- alcuni sponsor privati hanno cercato di introdurre delle proprie norme di buona pratica in modo tale da innalzare i livelli qualitativi delle proprie ricerche e da escludere ogni possibile uso di queste ricerche al di fuori dell'ambito della conoscenza medico scientifica e del rispetto della protezione dei soggetti;
- altre società scientifiche hanno portato alla discussione dei loro soci il tema della ricerca osservazionale con finalità simili condividendone i risultati.

Il lavoro effettuato è nato sulla base della percezione sviluppatasi all'interno della SISMEC, discussa durante le sessioni dell' incontro con i biostatistici dei Comitati Etici organizzato da MinSal e da SISMEC a Roma nel marzo 2003[6], ed analizzata nel convegno organizzato presso l'Università Milano Bicocca il 5 novembre 2003[7], che la qualità della ricerca osservazionale in Italia era disomogenea ed in alcuni casi non adeguata, e che questo poteva essere generato o almeno peggiorato da una generale carenza di formazione, da un sistema di norme insufficienti, e da un atteggiamento scarsamente selettivo da parte dei promotori e degli sponsor nei confronti della definizione degli obiettivi e nella realizzazione delle ricerche.
Questo ha condotto alla costituzione di un gruppo di lavoro, nominato dal Comitato Direttivo della SISMEC, che aveva tra i suoi obiettivi quelli di:

- raccogliere e condividere dati ed informazioni
- elaborare e proporre un documento di lavoro che sistematizzasse le conoscenze e le rendesse facilmente disponibili ai propri soci
- condividere con le istituzioni e con la comunità scientifica questi elementi
- proporre una raccomandazione circa le modalità di pianificazione, conduzione e valutazione delle ricerche stesse
- attivarsi al fine di promuovere la loro divulgazione attraverso eventi formativi
- rappresentare un riferimento con il Ministero della Salute per la discussione degli elementi critici e per l'attuazione delle eventuali azioni migliorative

tutto ciò con la finalità di contribuire al miglioramento della qualità della ricerca stessa.

Per ragioni pratiche il gruppo di lavoro non si è mai costituito in modo formale attraverso l'iscrizione dei soci, né ha per ragioni di tempo e pratiche potuto svolgersi una riunione formale degli interessati. Tuttavia molti soci hanno, attraverso diverse modalità e in tempi diversi, contribuito con la loro esperienza e con il loro commenti a rendere possibile la stesura di questa proposta di documento, che tuttavia non è stata in alcun modo ancora condivisa e ratificata in modo formale dal comitato direttivo della SISMEC, attendendosi la sua effettiva discussione nell'incontro programmato nella riunione del 9 luglio 2004, a Roma. Si ringraziamo tutti coloro che hanno contribuito alla realizzazione e coloro che lo faranno dopo la presentazione di Roma.
A questo proposito vi ricordiamo che alcuni materiali sono stati già resi disponibili ai soci nel sito della società www.sismec.info,

Obiettivo

L'obiettivo di questo documento è quello di:

- esaminare in generale gli aspetti critici e discuterne delle possibili soluzioni;
- costituire una buona base informativa per il lettore allo scopo di reperire letteratura, normativa, riferimenti in generale, utilizzabili in qualità di proponente, di partecipante e di approvatore di questi progetti;
- fornire alcune raccomandazioni operative utili a contribuire al miglioramento della qualità della ricerca osservazionale.

Riferimenti normativi

In Italia l'unica normativa sugli studi osservazionali farmacologici (prospettici e trasversali) e' rappresentata dalla circolare del Ministero della Salute n. 6 del 2.9.2002, che ha lo scopo di "favorire i processi di valutazione dei protocolli di ricerca sui medicinali", nella quale si fa riferimento nel paragrafo 2 a "Studi clinici non interventistici (osservazionali), nel paragrafo 3 a "Aspetti amministrativi relativi alle sperimentazioni cliniche dei medicinali ed agli studi osservazionali".
Non esiste altra norma specifica per tutta la restante parte di ricerca clinica osservazionale che riguardi le ricerche che non siano effettuate sui medicinali, mentre per quanto riguarda il trattamento dei dati deve essere fatto riferimento a a quanto recentemente disciplinato dal Codice della Privacy [8].

Ambito di applicazione

Queste norme di buona pratica riguardano gli studi epidemiologici a carattere non sperimentale, con finalità descrittive, eziologiche e valutative, ma anche attività di sorveglianza, studi su data base, registri.
La qualità della ricerca, e la possibilità di utilizzarne i suoi risultati al fine di produrre nuove conoscenze scientifiche, riguarda sia gli aspetti direttamente scientifico-metodologici, che gli aspetti legati al modo in cui la ricerca si sviluppa e viene documentata, nonché dalla correttezza e trasparenza dei rapporti che si vengono a creare tra le parti interessate alla ricerca stessa, nonché a quanto regola gli aspetti etici dello studio, la disponibilità dei risultati e la garanzia del rispetto della privacy dei soggetti coinvolti.

Definizioni

Nell'ambito delle molteplici definizioni utilizzabili per questo tipo di ricerca, è necessario considerare che diverse classificazioni possono essere utilizzate in funzione dell'obiettivo stesso della classificazione. Ci sembra utile quindi riportare ad alcune di queste la nostra riflessione:

Utilizzo di medicinali

E' necessario distinguere le ricerche che hanno come oggetto lo studio di un medicinale in condizioni prefissate da quelle nelle quali sono coinvolti soggetti che utilizzano medicinali e per i quali possono essere raccolti dati che riguardano l'uso di medicinali.

Gli aspetti scientifici dello studio

La ricerca osservazionale rappresenta, come continuamente ribadito nel contesto scientifico e regolatorio, uno strumento essenziale alla conoscenza scientifica e complementare alla sperimentazione.
La scelta della tipologia di studio deve essere attentamente considerata dal proponente esclusivamente in relazione al vero obiettivo dello studio e mai in considerazione di aspetti pratici, economici, di vincoli di tempo, o di aspetti normativi.
Nella fase di pianificazione nel gruppo di esperti, tra cui il biostatistico, che definiscono il disegno dello studio e la metodologia, la possibilità di diverse modalità e tipologie di studio dovrebbe essere contemplata e discussa, riportando, se possibile, i vantaggi e svantaggi di ciascuna scelta.
In questo modo, esplicitando i criteri adottati anche nel protocollo, un valutatore esterno sarà in grado di valutare lo studio, indipendentemente dalle definizioni fornite dal proponento.
Ogni studio clinico osservazionale, sia esso prospettico o retrospettivo, deve prevedere:

- un appropriato e documentato razionale di studio;
- uno o più obiettivi di interesse scientifico
- un protocollo di studio;
- una scheda per la raccolta dei dati o la descrizione del data base sul quale è effettuata la ricerca e delle sue modalità di accesso ed acquisizione dei dati;
- un rapporto finale dello studio;
- una procedura di approvazione interna dei contenuti tecnici e scientifici.

Responsabilità e finanziamenti

Devono essere inoltre definiti in modo trasparente:

- i ruoli e le responsabilità relative alla ricerca, in termini di qualifica e competenza
- i costi dello studio e la sua pianificazione
- i finanziamenti attraverso i quali lo studio viene effettuato, sia in termini di risorse economiche che umane, comprendendo i costi diretti ed indiretti

E' necessario che il/i ricercatore/i abbiano conoscenze metodologiche adeguate alla complessità della ricerca e che vi sia un coordinatore in grado di farlo.

Un biostatistico qualificato deve essere coinvolto nella stesura del protocollo e deve averlo approvato.

Protocollo

Ogni studio clinico osservazionale deve avere un protocollo scritto prima dell'inizio della ricerca e nel quale siano presenti:

- Titolo descrittivo, codice assegnato dallo sponsor, data della versione finale del protocollo
- Nome e indirizzo dello sponsor
- Denominazione del centro coordinatore e/o della societa' scientifica partner (se applicabile)
- Introduzione con una sintetica analisi della letteratura sull'argomento dello studio
- Razionale
- Obiettivi
- Disegno
- Popolazione (tipo di soggetti, luogo dove reclutare tali soggetti, eventuali criteri di selezione)
- Dimensione del campione e sua giustificazione
- Strumenti utilizzati per raccogliere i dati, con informazioni sulla loro validazione (quando applicabile)
- Definizione degli eventuali fattori di confondimento noti e accorgimenti adottati per evitare distorsioni
- Descrizione della gestione dei dati (sistemi di raccolta, trasmissione, verifica, editing dei dati)
- Metodi per l'analisi dei dati. L'analisi deve specificare tutti i passaggi principali che portano dai dati grezzi all'elaborato finale
- Aspetti etici: dichiarazione che non vi sono rischi fisici, psichici e sociali nelle procedure che saranno seguite nella ricerca, richiesta di rilascio del consenso informato scritto da parte dei soggetti coinvolti, richiesta di autorizzazione all'utilizzo dei dati personali, dichiarazione che il protocollo sara' sottoposto ad approvazione di un comitato etico di riferimento prima di iniziare la ricerca
- Aspetti organizzativi: fasi della ricerca, tempi di esecuzione e di completamento
- Protezione dalla frode: mezzi di verifica attivati per evitare la frode
- Riservatezza dei dati
- Proprieta' dei dati
- Bibliografia
- Modulo di approvazione del protocollo con le firme e la qualifica di ciascun partecipante/proponente
- Appendici

Scheda Raccolta Dati

Ogni studio clinico osservazionale deve avere una Scheda per la Raccolta dei Dati, in formato elettronico o cartaceo.

la coerenza tra obiettivi, dati da raccogliere e campi della scheda deve essere garantita.

Rapporto Finale dello Studio

Ogni studio clinico osservazionale deve avere un Rapporto Finale dello Studio scritto che contenga le seguenti sezioni:

- titolo descrittivo;
- riassunto;
- scopo (obiettivi) della ricerca come dichiarato nel protocollo;
- nomi, titoli, qualifiche ed indirizzi dei ricercatori;
- nome e indirizzo dello sponsor;
- data di inizio e conclusione;
- introduzione, obiettivo e scopi specifici;
- descrizione delle metodologie della ricerca, includendo:

    - selezione dei soggetti dello studio e degli eventuali controlli
    - raccolta dei dati e i metodi utilizzati
    - descrizione dei dati
    - elaborazioni, calcoli, ed operazioni sui dati
    - metodi statistici utilizzati nell'analisi dei dati

- descrizione delle circostanze che possono aver danneggiato la qualità o l'integrità dei dati;
- riassunto ed analisi dei dati. Includere sufficiente documentazione descrittiva al fine di presentare e commentare le analisi compiute;
- conclusioni dedotte dalle analisi dei dati;
- discussione sull'implicazione derivante dai risultati dello studio;
- riferimenti bibliografici.

Il Rapporto Finale dello sarà redatto approvato e firmato dai ricercatori e dal biostatistico, esperto nella metodologia di ricerca osservazionale, che ha collaborato all'analisi. Il Rapporto Finale dello Studio sarà reso disponibile, discusso ed approvato da tutti i medici ricercatori che hanno partecipato allo studio prima di essere oggetto di eventuale comunicazione ai media.

Amministrazione e conduzione dello studio

Ogni studio clinico osservazionale deve prevedere :

- la attribuzione di responsabilità al personale che realizza lo studio;
- la selezione dei collaboratori esterni;
- la stipula di contratti con tutte le parti interessate;
- la documentazione delle attività condotte nella realizzazione dello studio e la loro conservazione.

Documentazione dello studio

Ogni studio clinico osservazionale deve essere adeguatamente documentato durante tutto il suo svolgimento ed al termine dello stesso allo scopo di:

- garantire la continuazione della ricerca in caso di avvicendamento del personale
- permettere il monitoraggio dell'andamento della ricerca sia da parte dei ricercatori che di eventuali esterni autorizzati
- assicurare la conservazione dei materiali della ricerca per eventuali ulteriori analisi e per ispezioni amministrative

Aspetti etici e deontologici dello studio

Ogni studio clinico osservazionale deve prevedere:

- la approvazione di un Comitato Etico;

- il consenso informato delle persone partecipanti;
- le modalità per garantire la riservatezza dei dati delle persone partecipanti;
- una procedura di controllo della qualità dei dati;
- la comunicazione dei risultati a tutte le parti interessate.

L'arruolamento dei pazienti nello studio potrà avvenire solo dopo l'ottenimento della approvazione del Comitato Etico e delle eventuali autorizzazioni amministrative nonchè dopo la firma del contratto con la parte coinvolta.

Approvazione di un Comitato Etico

Ogni studio clinico osservazionale, dopo l'approvazione interna, sara' sottoposto al giudizio di un comitato etico (CE) istituito in base alla normativa vigente in Italia (DM 18.3.1998).

Il giudizio emesso dal CE di riferimento sara' inviato agli enti partecipanti alla ricerca per gli studi effettuati in Ospedali o Universita'. Il CE di ogni Ente avra' la facolta' di accettare o di respingere il giudizio del CEdi riferimento

Consenso Informato delle persone

Ciascuna persona invitata a partecipare ad uno studio clinico osservazionale trasversale o prospettico dovrà essere adeguatamente informata dal ricercatore sulla natura dello studio, sugli eventuali rischi e sugli eventuali vantaggi che comporta la sua partecipazione e dovrà esprimere in forma scritta il proprio consenso relativamente a:

- partecipazione allo studio;
- eventuali interventi associati allo studio stesso;
- utilizzo dei propri dati sensibili a fini di ricerca.

Il modulo per la raccolta del consenso dovrà contenere informazioni sufficienti a far comprendere la natura e gli scopi della ricerca e dovrà dare garanzie sulla possibilità di revocare, in ogni momento, l'autorizzazione data (provvedimento 31/7/2002 n.13, G.U. 230 del 1/10/2002).

Protezione della riservatezza dei dati

Al fine di tutelare la riservatezza dei dati delle persone partecipanti ad uno studio osservazionale, tutti i dati saranno inviati dal ricercatore al centro raccolta dati in forma anonima.

Comunicazione dei risultati

La comunicazione ai media deve avvenire soltanto dopo che i risultati sono stati divulgati in un appropriato contesto scientifico, e , possibilmente, riportarne il riferimento.
La comunicazione dei risultati di uno studio clinico in convegni e congressi scientifici e/o la pubblicazione su riviste scientifiche di provata reputazione, con la conseguente condivisone delle conoscenze acquisite attraverso la ricerca, rappresenta una condizione fondamentale per il progresso medico e scientifico.
A tal fine si invierà a tutti i ricercatori il rapporto finale dello studio e ne renderà disponibile, dopo aver soddisfatto le esigenze di utilizzo interno, una sintesi a tutti coloro che ne potranno ricevere un vantaggio (comunita' scientifica, amministratori sanitari, rappresentanze sociali), affinche' questi diventino patrimonio comune di conoscenze, tramite adeguata diffusione in congressi,

convegni e/o pubblicazioni in riviste scientifiche di provata reputazione, e/o con ogni altro opportuno ed utile strumento.

Procedure per la verifica ed il controllo

1.a Controllo della qualità dei dati

Per garantire un appropriato livello di qualità, ogni studio verrà sottoposto ad un controllo di qualità dei dati forniti dal ricercatore attraverso la valutazione a campione di un pannello di indicatori di qualità identificati a priori da parte del biostatistico co-autore del protocollo.

1.b Controllo sul ricercatore per rilevare eventuali frodi e reprimerle

Nell'ambito della ricerca biomedica, la frode e' definita come la produzione intenzionale di dati falsi o inesistenti.

- Per prevenire la frode nella realizzazione degli studi clinici osservazionali si raccomanda di segnalare nel protocollo di ricerca la finalità e le modalità dei sistemi sulla prevenzione, identificazione e gestione della frode.

Ogni frode confermata a seguito di indagini intraprese dovrebbe essere denunciata a enti o istituzioni che si ritenga opportuno mettere a conoscenza dell'accaduto.

Appendici

Appendice 1 – Definizione e significato della ricerca clinica osservazionale

Per studio osservazionale si intende la rilevazione e l'analisi di dati inerenti la patologia (fattori di rischio, eziopatogenesi, incidenza, prevalenza, morbilità, mortalità), la metodologia diagnostica ed i trattamenti terapeutici utilizzati routinariamente, escludendo dal protocollo di studio qualsiasi intervento sperimentale, e senza modificare la pratica clinica corrente (selezione dei soggetti, somministrazione di prodotti medicinali, indagini diagnostico-strumentali, follow-up).

Gli studi clinici osservazionali in particolare consentono di misurare i bisogni di salute della popolazione, di valutare la qualità delle cure sanitarie, di definire le modalità di impiego dei farmaci:

- studi di ricerca sanitaria
    - misura dei bisogni di salute : epidemiologia descrittiva delle malattie
    - valutazione della qualità delle cure : ricerca di esito
    - valutazione dei processi decisionali sanitari
- studi di farmacoutilizzazione.

A seconda del tempo nel quale sono state generate le informazioni oggetto di studio rispetto alla esecuzione degli studi stessi, gli studi osservazinali possono essere suddivisi in:

- *studi retrospettivi*
  le informazioni sono già state generate al tempi di avvio dello studio
- *studi trasversali*
  le informazioni sono generate con un unica osservazione al tempo di avvio dello studio;
- *studi prospettici*
  le informazioni sono generate al tempo di avvio dello studio e successivamente ad esso.

Gli studi clinici osservazionali possono prevedere inoltre l'impiego di procedure non previste dalla corrente prassi assistenziale (ad es prelievi di sangue o di altri campioni biologici) ed in tali casi sono definiti "interventisitici".

Una delle principali finalità di questa materia è quella di controllare e favorire il miglioramento dello stato di salute dei singoli individui e della collettività, attraverso l'acquisizione di rilevanti informazioni sulle diverse popolazioni in esame e la comprensione dell'entità, delle caratteristiche, della storia naturale e della diffusione delle malattie.

Attraverso l'esame delle popolazioni, delle malattie e degli interventi terapeutici utilizzati per combattere queste ultime, l'epidemiologia clinica valuta benefici e conseguenze negative che l'uso delle terapie può generare, prendendo in considerazione non solo la morte, la malattia e l'invalidità, ma anche le condizioni sanitarie e le modalità per migliorare lo stato di salute e la qualità della vita ad esso correlata.

Gli elementi sopra definiti costituiscono le informazioni necessarie per raggiungere i seguenti obiettivi di ricerca:

- conoscenza dettagliata della diffusione delle patologie nella popolazione;
- valutazione degli aspetti sociali ed economici correlati alle patologie;
- identificazione ed analisi dei possibili strumenti terapeutici.

Avere la disponibilità di questi dati permetterebbe, inoltre, di determinare con un grado di sicurezza accettabile:

- una distribuzione quantitativa e qualitativa delle malattie nel territorio nazionale;
- una utilizzazione ottimale delle terapie esistenti;
- una adeguata pianificazione della ricerca e dello sviluppo dei farmaci;
- una corretta programmazione della gestione delle risorse sanitarie.

La disponibilità e l'utilizzo dei dati provenienti da studi clinici osservazionali permette di orientare in modo più mirato i propri programmi di ricerca e di sperimentazione clinica e di disporre informazioni in grado di consentire un utilizzo più razionale ed appropriato dei propri farmaci.

Tali dati sono resi disponibili ed utilizzabili dalla comunità scientifica in maniera appropriata tramite comunicazione in convegni e/o congressi e pubblicazioni in riviste scientifiche di provata reputazione.

Appendice 2 – Riferimenti normativi

- Circolare n. 6 del 2 settembre 2002

- Decreto del Ministero della Sanità 15 luglio 1997 " Recepimento delle linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali" (Gazzetta Ufficiale, suppl.162 del n.191 del 18 agosto 1997);

- Decreto del Ministero della Sanità 18 marzo 1998 "Linee guida di riferimento per l'istituzione ed il funzionamento dei Comitati Etici" (Gazzetta Ufficiale n. 122 del 28 maggio 1998);

- Dichiarazione di Helsinki, aggiornata alla ultima versione del 2000;
-
- **Decreto legislativo 30 giugno 2003, n. 196 - Codice in materia di protezione dei dati personali**
  Vigenza 27 febbraio 2004 - Consolidato con la legge 26 febbraio 2004, n. 45 di conversione con modifiche dell'art. 3 del d.l. 24 dicembre 2003, n. 354.
  http://www.garanteprivacy.it/garante/navig/jsp/index.jsp?folderpath=Normativa%2FItaliana%2FIl+Codice+in+materia+di+protezione+dei+dati+personali
-

Appendice 3 – Riferimenti e linee guida

- "Guidelines for Good Epidemiology Practices for Drug, Device, and Vaccine Research in the United States", preparato dall'International Society for Pharmacoepidemiology, 1996
  http://www.hsph.edu/Organizations/DDIL/gep.html
  9

- "Good Epidemiological Practice: proper conduct in epidemiologic research", preparato dall'IEA/European Epidemiology Group
  http://www.dundee.ac.uk/iea/GoodPract.htm

- "American College of Epidemiology Ethics Guidelines", preparato dall'Ethics and Standards of Practice (ESOP) Committee per conto dell'American College of Epidemiology (ACE) (http://www.pharmacoepi.org/ethdraft.htm
- ;

- Chemical Manufacturers Association's Epidemiology Task Group. Guidelines for good epidemiology practices for occupational enviromental epidemiological research. JOM 1991;33:1221-1229.
-
- Norme di buona pratica per la ricerca epidemiologica, Silvia Delich, Pierluigi Morosini, Francesco Rosmini, Giuseppe Traversa Epidemiologia e Prevenzione, anno 25, luglio ottobre 2001
- Procedure per il consenso informato nella ricerca epidemiologica, F. Rosmini, G. Scudieri, Ann. Ist. Super. Sanità, 2003; 39 (2) 293-308
- Norme di buona pratica per la ricerca epidemiologica, Silvia Delich, Pierluigi Morosini, Francesco Rosmini, Giuseppe Traversa Epidemiologia e Prevenzione, anno 25, luglio ottobre 2001
-
- Codice di autodisciplina al trattamento dei dati sensibili in epidemiologia, AIE, in www.epidemiologia.it/notiziario/dibattiti/archivio
- Beyond randomised vs observational studies, Commentary, Lancet, Vol. 363, May 22, 2004
- La Carta della Professionalità Medica 2002 *Progetto della Fondazione ABIM, della Fondazione ACP-ASIM e della Federazione Europea di Medicina Interna**
-

Appendice 4 - Protocollo : descrizione

- Titolo descrittivo, codice assegnato dallo sponsor, data della versione finale del protocollo
- Nome e indirizzo dello sponsor
- Denominazione del centro coordinatore e/o della societa' scientifica partner (se applicabile)
- Introduzione con una sintetica analisi della letteratura sull'argomento dello studio
- Razionale
- Obiettivi
- Disegno
- Popolazione (tipo di soggetti, luogo dove reclutare tali soggetti, eventuali criteri di selezione)
- Dimensione del campione e sua giustificazione
- Strumenti utilizzati per raccogliere i dati, con informazioni sulla loro validazione (quando applicabile)
- Definizione degli eventuali fattori di confondimento noti e accorgimenti adottati per evitare distorsioni
- Descrizione della gestione dei dati (sistemi di raccolta, trasmissione, verifica, editing dei dati)
- Metodi per l'analisi dei dati. L'analisi deve specificare tutti i passaggi principali che portano dai dati grezzi all'elaborato finale
- Aspetti etici: dichiarazione che non vi sono rischi fisici, psichici e sociali nelle procedure che saranno seguite nella ricerca, richiesta di rilascio del consenso informato scritto da parte dei soggetti coinvolti, richiesta di autorizzazione all'utilizzo dei dati personali, dichiarazione che il protocollo sara' sottoposto ad approvazione di un comitato etico di riferimento prima di iniziare la ricerca
- Aspetti organizzativi: fasi della ricerca, tempi di esecuzione e di completamento
- Protezione dalla frode: mezzi di verifica attivati per evitare la frode
- Riservatezza dei dati
- Proprieta' dei dati
- Bibliografia
- Modulo di approvazione del protocollo con le firme del Medical Leader o Product Development Leader (qualora non autori), del Direttore Medical Affairs e del Direttore Clinical Data Sciences
- Modulo di accettazione dello studio da parte del medico rilevatore
- Appendici

Appendice 5 – Rapporto Finale dello Studio : descrizione

Gli studi completati saranno redatti in un rapporto che presenterà in maniera accurata e completa gli obiettivi dello studio, i metodi, i risultati, e l'interpretazione principale dello sperimentatore sulle scoperte.

Il rapporto finale includerà almeno:

1. titolo descrittivo;
2. riassunto;
3. scopo (obiettivi) della ricerca come dichiarato nel protocollo;
4. nomi, titoli, qualifiche ed indirizzi dei ricercatori;
5. nome e indirizzo dello sponsor;
6. data di inizio e conclusione;
7. introduzione, obiettivo e scopi specifici;

8. descrizione delle metodologie della ricerca, includendo:

   a) selezione dei soggetti dello studio e degli eventuali controlli
   b) raccolta dei dati e i metodi utilizzati
   c) descrizione dei dati
   d) elaborazioni, calcoli, ed operazioni sui dati
   e) metodi statistici utilizzati nell'analisi dei dati

9. descrizione delle circostanze che possono aver danneggiato la qualità o l'integrità dei dati;
10. riassunto ed analisi dei dati. Includere sufficiente documentazione descrittiva al fine di presentare e commentare le analisi compiute;
11. conclusioni dedotte dalle analisi dei dati;
12. discussione sull'implicazione derivante dai risultati dello studio;
13. riferimenti bibliografici.

Appendice 6 - Archivio : documentazione

- protocollo della ricerca con eventuali emendamenti
- schede raccolta dati e/o questionari utilizzati
- modulo per consenso informato
- documentazione su rapporti con CRO (se applicabile)
- documentazione relativa alle richieste autorizzative (etico-amministrative)
- autorizzazione etica
- autorizzazioni amministrative
- convenzioni con enti/societa' scientifiche
- elenco medici rilevatori
- CV dei medici osservatori partecipanti
- documentazione su riunione di presentazione del protocollo ai medici rilevatori
- protocollo firmato per accettazione da ogni medico rilevatore
- corrispondenza inerente la ricerca
- questionari e schede compilati
- archivio elettronico dei dati
- rapporto finale dello studio
- copia di ogni comunicazione sui risultati della ricerca (abstract, articoli etc)

---

[1] Circolare n. 6 del 2 settembre 2002

[2] Declich et al, Proposta di linee guida per una buona pratica epidemiologica, Interventi EP, 25 (4-5) luglio-ottobre 2001

[3] "Guidelines for Good Epidemiology Practices for Drug, Device, and Vaccine Research in the United States", preparato dall'International Society for Pharmacoepidemiology, 1996 http://www.hsph.edu/Organizations/DDIL/gep.html

[4] "Good Epidemiological Practice: proper conduct in epidemiologic research", preparato dall'IEA/European Epidemiology Group http://www.dundee.ac.uk/iea/GoodPract.htm

[5] "American College of Epidemiology Ethics Guidelines", preparato dall'Ethics and Standards of Practice (ESOP) Committee per conto dell'American College of Epidemiology (ACE) (http://www.pharmacoepi.org/ethdraft.htm);

[6] Riferimenti: programma e atti del convegno, Osservatorio della Sperimentazione Clinica

[7] Programma e presentazioni del convegno, ….

[8] www.garanteprivacy.it Codice della privacy

[9] Decreto del Ministero della Sanità 15 luglio 1997 " Recepimento delle linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali" (Gazzetta Ufficiale, suppl.162 del n.191 del 18 agosto 1997);

Norme di buona pratica nella ricerca osservazionale:

orientamenti del Gruppo Studi Osservazionali della SSFA

dr. Luciano M. Fuccella

ORIENTAMENTI DEL GRUPPO STUDI OSSERVAZIONALI DELLA SSFA

Workshop "Comitati Etici e Ricerca Osservazionale: Teoria e Pratica"

Roma, 9 Luglio 2004

Luciano M. Fuccella, SSFA
IFAPP Council for Education in Pharmaceutical Medicine

Gruppo di Lavoro della SSFA: "Linee Guida Studi Osservazionali"

Costituito il 25 Febbraio 2004 dai GdL "Economia Sanitaria e Farmaco-Economia" e "Medicina Farmaceutica" della SSFA

Gruppo di Lavoro della SSFA: "Linee Guida Studi Osservazionali"

Hanno aderito al Gruppo 62 Professionisti, di cui:

- 31 appartenenti all'industria farmaceutica e biomedicale, rappresentanti 20 aziende;
- 17 appartenenti a CRO, rappresentanti 10 aziende;
- 6 appartenenti alla Sanità pubblica;
- 8 liberi professionisti.

CANTIERI:

1. Definizioni e Campo di Applicazione
   (Coord.: LM Fuccella e PE Lucchelli)
2. Autorizzazioni
   (Coord.: G Fiori e S Sgarbi)
3. Norme di BP Osservazionale
   (Coord.: S Germani e M Mangrella)
4. Procedure e Definizioni in Europa
   (Coord.: A Trapolino)

I PRINCIPALI PUNTI CRITICI IDENTIFICATI:

- Mancanza di Definizioni e Procedure condivise a livello nazionale
- Notifica vs. autorizzazione
- Consenso e Privacy
- Tempi e Costi delle autorizzazioni
- Assicurazione
- Trasparenza (costi, finanziamento)
- Publication Policy
- ecc.

DEFINIZIONI

Sperimentazione Clinica

(Clinical Trial)

(Studio interventistico)

Studio non interventistico

STUDIO INTERVENTISTICO

L'esposizione, vale a dire la presenza del fattore oggetto di studio, è attiva, cioè è decisa attraverso l'assegnazione (generalmente *random*) di tale(i) fattore(i) ed il disegno sperimentale.

STUDIO NON INTERVENTISTICO

L'esposizione, vale a dire la presenza del fattore oggetto di studio, è passiva, cioè si svolge nell'ambito della normale pratica clinica e lo Sperimentatore ha solo il ruolo di osservatore/rilevatore.

STUDIO NON INTERVENTISTICO

La Circolare no. 6 del 2 Settembre 2002 ed il DL 24 Giugno 2003, no. 211, che ha recepito la Direttiva 20/2001, hanno equiparato studio non interventistico a studio osservazionale.

Tale equiparazione non esiste nella Direttiva.

STUDI OSSERVAZIONALI SUI MEDICINALI

Il DL 24 Giugno 2003 no. 211 dice che negli studi osservazionali *"i medicinali sono prescritti secondo le indicazioni dell'autorizzazione alla immissione in commercio. L'assegnazione del paziente ad una determinata strategia terapeutica non è decisa in anticipo da un protocollo di sperimentazione ma rientra nella normale pratica clinica e la decisione di prescrivere il medicinale è del tutto indipendente da quella di includere il paziente nello studio. Ai pazienti non si applica nessuna procedura supplementare di diagnosi o monitoraggio e per l'analisi dei dati raccolti sono utilizzati metodi epidemiologici."*

STUDI OSSERVAZIONALI SENZA MEDICINALI

- studi con dispositivi medici
- indagini su patologie
- indagini su fattori di rischio

STUDI OSSERVAZIONALI CON PROCEDURE DIAGNOSTICHE AGGIUNTIVE

Evitare l'espressione "studio osservazionale interventistico".

Ciò che caratterizza lo studio interventistico è la "esposizione attiva", non il fatto che si approfondiscano aspetti anamnestici e/o diagnostici.

ATTUALI RIFERIMENTI NORMATIVI

- Circolare Ministeriale no. 6 del 2 Settembre 2002
- Chiarimenti in merito alle modalità applicative del DL 24 Giugno 2003, no. 211, del Direttore Generale Dr. Nello Martini, 4 Dicembre 2003
- DM no. 122 del 28 Maggio 1998 (Linea guida di riferimento per l'istituzione ed il funzionamento dei CE)

COMITATO ETICO: NOTIFICA O AUTORIZZAZIONE?

La Circolare no. 6 ammette ambedue, in rapporto a quanto previsto dallo statuto del CE, ma l'atteggiamento generale dei CE è di esaminare comunque il protocollo e dare formale autorizzazione.

Anche documentazione e procedure autorizzative sono le stesse in uso per i clinical trials.

ASPETTI ECONOMICI ED ASSICURATIVI

- Nessun costo aggiuntivo per il SSN
- Se richiesti esami e/o visite aggiuntivi:
  - costi a carico del proponente
  - copertura assicurativa

Ma: le assicurazioni delle aziende farmaceutiche coprono danni non causati da, o non collegati con, l'assunzione del farmaco?

CONSENSO

- Consenso scritto del soggetto alla utilizzazione dei dati
- Consenso scritto ad accettare visite e/o esami aggiuntivi

NORME DI BP OSSERVAZIONALE

Si applicano in sostanza le norme di BPC allo scopo di garantire l'integrità e la verifica indipendente dei dati:

- Protocollo
- Obiettivi dello studio
- Selezione della popolazione (Criteri di I/E)
- Procedure dello studio
- Gestione dello studio
- Visite di monitoraggio
- Archivio dello studio
- Publication policy

Studi osservazionali e valutazioni di efficacia: tra bias ed evidenza

prof. Francesco Grigoletto

Ministero della Salute
Direzione Generale della Valutazione dei Medicinali e Farmacovigilanza
Sperimentazione Clinica

Workshop

Comitati Etici e ricerca osservazionale: teoria e pratica

Studi osservazionali e valutazioni di efficacia: tra bias ed evidenza

Francesco Grigoletto

Università degli Studi di Padova – Facoltà di Medicina e Chirurgia
Dipartimento di Medicina Ambientale e Sanità Pubblica

Società Italiana di Statistica Medica ed Epidemiologia Clinica
Roma, 9 luglio 2004

Studi osservazionali rispetto ai RCT

Vantaggi:

- Costi minori
- Tempi meglio prevedibili
- Tipologia di pazienti più ampia

Svantaggi:

- Stime dell'effetto di trattamento distorte

"If you find that a study was not randomized, we'd suggest that you stop reading it and go on to the next article" (Sackett, 1997)

The New England Journal of Medicine

Special Articles

A COMPARISON OF OBSERVATIONAL STUDIES AND RANDOMIZED, CONTROLLED TRIALS

KJELL BENSON, B.A., AND ARTHUR J. HARTZ, M.D., PH.D.

Volume 342 Number 25 June 22, 2000

- Meta-analisi
- Fonti: Medline, Abridged Index Medicus, Cochrane data bases
- Periodo: 1985-1998
- Studi comparativi di due o più trattamenti o interventi per la stessa condizione
- 139 studi su 19 diversi trattamenti farmacologici o chirurgici
- Risultati: Solo in 2 dei 19 trattamenti la stima combinata degli studi osservazionali cade fuori l'intervallo di confidenza della stima derivata dagli studi RCT

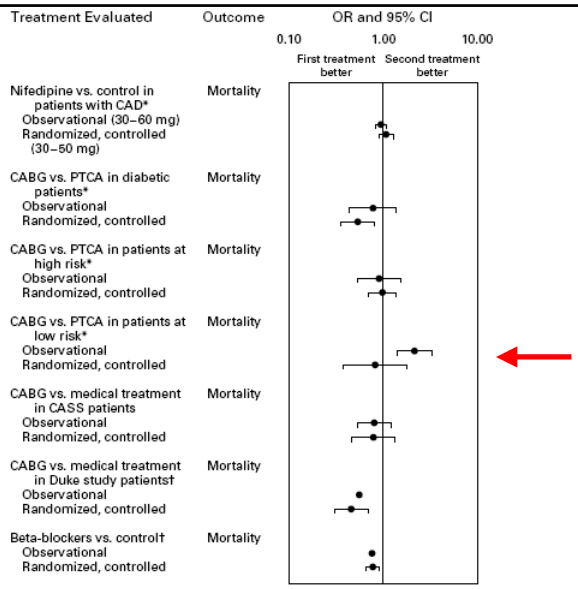


Figure 1. Results of Observational Studies and Randomized, Controlled Trials of Cardiologic Treatments.
The figure is based on data from eight articles.[19-26] Some articles contain data from more than one study. OR denotes odds ratio, CI confidence interval, CAD coronary artery disease, CABG coronary-artery bypass graft surgery, PTCA percutaneous transluminal coronary angioplasty, CASS Coronary Artery Surgery Study, and Duke the Duke University Cardiovascular Disease Databank. Asterisks indicate studies that reported relative risks rather than odds ratios. Daggers indicate studies that reported neither a confidence interval nor a P value for the odds ratio.

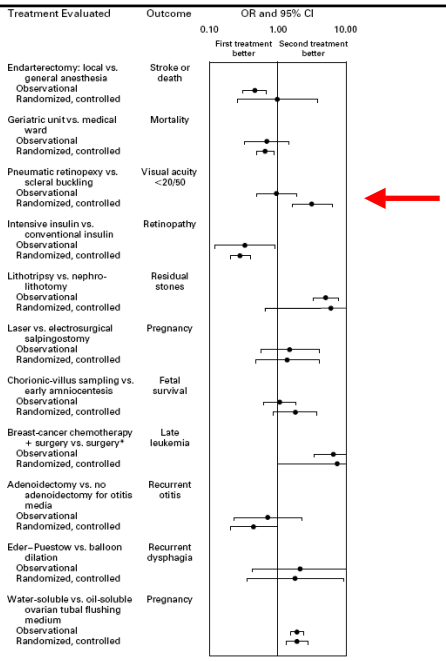


Figure 2. Results of Observational Studies and Randomized, Controlled Trials of Noncardiologic Treatments.

The figure is based on data from 20 articles.[21-44] Some articles contain data from more than one study. OR denotes odds ratio, and CI confidence interval. The asterisk indicates a study that reported relative risks rather than odds ratios.

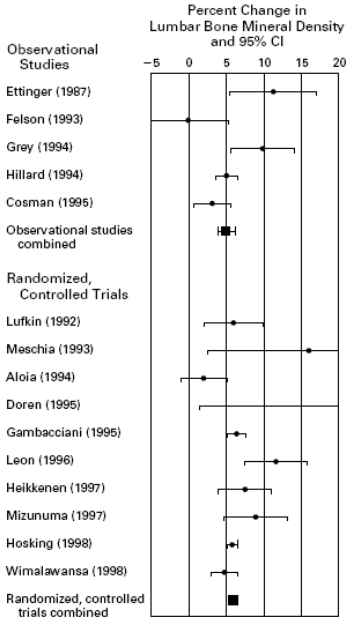


Figure 3. Percent Change in Lumbar Bone Density in Postmenopausal Women Given One to Two Years of Hormone-Replacement Therapy as Compared with Controls.

The figure is based on data from 15 articles.[43-57] CI denotes confidence interval.

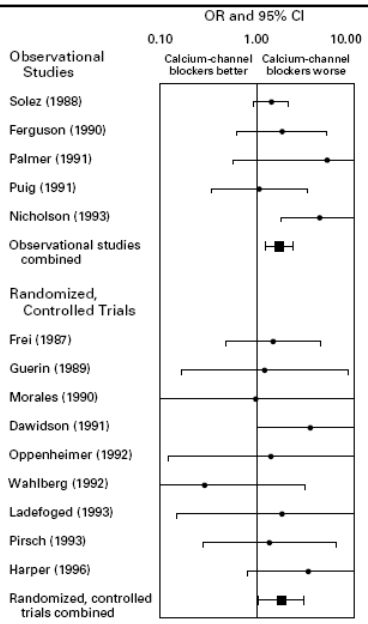


Figure 4. Odds Ratio for Graft Survival after Kidney Transplantation in Patients Receiving Calcium-Channel Blockers as Compared with Controls.

The figure is based on data from six articles.[58-63] The nine randomized, controlled trials were analyzed by Ladefoged and Andersen.[63] OR denotes odds ratio, and CI confidence interval.

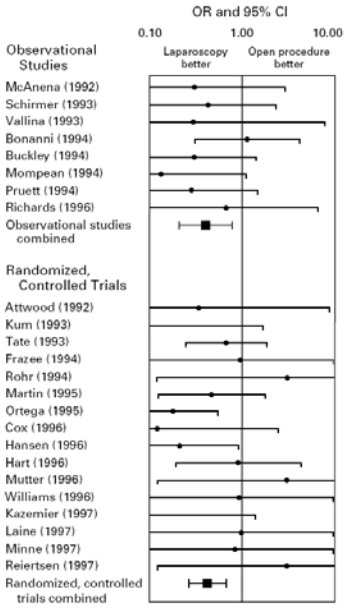


Figure 5. Odds Ratio for Infection after Laparoscopic as Compared with Open Appendectomy.

The figure is based on data from nine articles.[64-72] The 16 randomized, controlled trials were analyzed by Golub et al.[72] Trials that reported rates of all complications rather than rates of infection have been excluded. OR denotes odds ratio, and CI confidence interval.

The New England Journal of Medicine

RANDOMIZED, CONTROLLED TRIALS, OBSERVATIONAL STUDIES, AND THE HIERARCHY OF RESEARCH DESIGNS

John Concato, M.D., M.P.H., Nirav Shah, M.D., M.P.H., and Ralph I. Horowitz, M.D.

Volume 342 Number 25 June 22, 2000

Fonte:	Medline
Periodo:	1991-1995
Metodo:	Riporta meta-analisi di RCT e di studi osservazionali (di coorte o caso-controllo)
Materiale:	5 argomenti clinici e 99 studi
Risultati:	Nei 5 argomenti trattati, i risultati degli studi osservazionali erano molto simili a quelli degli studi RCT

Conclusioni: I risultati di studi osservazionali ben disegnati non sovrastimano sistematicamente la dimensione dell'effetto di trattamento rispetto ai trial clinici controllati e randomizzati sullo stesso argomento.

Spostiamo all'indietro le lancette dell'orologio (e torniamo agli studi osservazionali)?

Appare evidente che gli studi osservazionali:

- prevedendo un trattamento scelto deliberatamente dal medico e non assegnato casualmente, sono suscettibili a *bias* di selezione con conseguenti potenziali differenze sistematiche nella stima dell'effetto di trattamento
- soffrono la presenza di fattori di confondimento non noti, controllabili solo con la randomizzazione, e che possono viziare i risultati
- sono indicati quando la randomizzazione è difficilmente accettabile o per valutare la sicurezza di un trattamento
- portano a risultati di affidabilità diversa a seconda del tema trattato
- possono produrre utili conoscenze complementari rispetto ai RCT
- devono comunque essere di buona qualità

DL n. 211 - 24/06/2003

Sperimentazione non interventistica (studio osservazionale)

	"Sperimentazione" e "osservazionale" sono termini contraddittori
Uno studio nel quale i medicinali sono prescritti secondo le indicazioni dell'autorizzazione dell'immissione in commercio.	Aspetto non dirimente
L'assegnazione del paziente a una determinata strategia terapeutica non è decisa in anticipo da un protocollo di sperimentazione, ma rientra nella normale pratica clinica e la decisione di prescrivere il medicinale è del tutto indipendente da quella di includere il paziente nello studio.	Potrebbe essere vero anche per uno studio di fase IV Vero aspetto dirimente
Ai pazienti non si applica nessuna procedura supplementare di diagnosi o monitoraggio, e per l'analisi dei dati raccolti sono utilizzati metodi epidemiologici.	Non essenziale ai fini della correttezza e della classificazione dello studio

Studio 1

Titolo:	Studio osservazionale, prospettico, sulla evoluzione della schizofrenia in pazienti ambulatoriali trattati con farmaci antipsicotici.	È uno studio osservazionale?
Obiettivo:	Valutare i risultati della terapia con robotina (gruppo 1) in confronto a quelli con altri antipsicotici (gruppo 2).	Raggiungibile?
Disegno:	Studio *non interventional*, osservazionale. Terapia decisa dagli psichiatri su pazienti che inizino o passino a una delle due terapie. Pazienti arruolati con procedura competitiva, non randomizzata, con assegnazione alternata ai gruppi 1 e 2, a blocchi di 10: 5 nel gruppo 1 e 5 nel gruppo 2.	Notare lo *switch* Notare il vincolo di trattamento nei blocchi, che influisce sulla dipendenza dei reclutati rispetto alla popolazione generale dei trattati
Nota:	Lo sponsor non pagherà le cure mediche o i farmaci ricevuti dai pazienti durante la loro partecipazione allo studio.	È corretto?

Studio 2

Titolo:	Studio osservazionale sull'uso di totipina e peridone in pazienti con disturbi comportamentali.	Sperimentale oppure osservazionale? È una fase IV?
Obiettivi:	Verificare l'equivalenza della efficacia sul disturbo comportamentale di totipina (gruppo 1) e peridone (gruppo 2).	Raggiungibile?
Disegno:	Studio osservazionale basato sulla *good clinical practice* applicata quotidianamente nell'attività clinica di diagnosi e trattamento dei pazienti dementi. Saranno ammessi all'analisi inferenziale di equivalenza i primi 30 pazienti trattati con totipina e i primi 30 trattati con peridone nel centro partecipante.	Quali norme? Notare l'assenza di randomizzazione
Nota:	Lo sponsor non pagherà le cure mediche o i farmaci ricevuti dai pazienti durante la loro partecipazione allo studio.	È corretto?

Studio 3

Titolo:	Studio osservazionale per la valutazione della medicalizzazione in una popolazione con disfunzione erettile (DE) esposta a fattori di rischio cardiovascolare.	Osservazionale?
Obiettivi:	Descrivere i fattori di rischio cardiovascolare e, ove presenti, valutare l'efficacia della medicalizzazione.	Valutazione di efficacia!
Disegno:	Studio osservazionale longitudinale in una popolazione di soggetti affetti da DE e che verranno trattati per tale patologia. I pazienti, qualora esposti a fattori di rischio cardiovascolare, saranno invitati ad assumere un trattamento specifico.	Distribuzione indipendente? Corrisponde alla reale pratica clinica?
Nota:	Non ci sono spese per visite od esami, che rientrano nella comune routine diagnostica.	Dipende dal tipo di studio

Studio 4

Titolo: Studio osservazionale sulla prevalenza del rischio per CVD in donne con diagnosi di osteoporosi e sulle modifiche del profilo lipidico indotte da terapia antiriassorbitiva.

Osservazionale?

Obiettivi: Stimare la prevalenza delle pazienti (con diagnosi di osteoporosi primaria ed idonee al trattamento con terapia antiriassorbitiva) ad elevato rischio cardiovascolare. Stimare le modificazioni nel profilo lipidico durante il trattamento con terapia antiriassorbitiva.

Questo trattamento è sempre prescritto?

Disegno: Studio osservazionale longitudinale. Saranno arruolate solo le pazienti per le quali, a giudizio del medico, ci sia indicazione assoluta e indispensabile al trattamento antiriassorbitivo.

Il giudizio del medico non è guidato da criteri specificati nel protocollo.

Trattamento indispensabile?

Nota: Non ci sono spese per visite od esami, che rientrano nella comune routine diagnostica.

Corretto?

Studio 5

Titolo: Studio osservazionale sulla disfunzione erettile (DE).

È una fase IV?

Obiettivi: Osservare l'efficacia e la soddisfazione del trattamento per la DE confrontando tra di loro sottogruppi di trattamento. Osservare il modello di cambiamento di trattamento per la DE nel corso dello studio.

Si può effettuare correttamente il confronto in assenza di randomizzazione?

Disegno: Studio non interventistico osservazionale con un follow-up minimo di 6 mesi. I pazienti vengono arruolati subito dopo avere iniziato o modificato un trattamento per la DE. I pazienti che non modificano il loro trattamento corrente e/o che cambiano solo la dose del loro trattamento non verranno selezionati per l'osservazione in questo studio.

Switch forse giustificato per creare un tempo zero uguale per tutti, ma sospetto ai fini prescrittivi (lo sponsor produce farmaci specifici)

Indipendenza del trattamento dallo studio?

Nota: Si considerano i soggetti nell'ambito di un normale iter di assistenza. Lo sponsor non pagherà né fornirà alcun farmaco.

Corretto?

Conclusioni

Gli studi osservazionali:

- nell'evidenziare l'efficacia possono essere solo complementari agli studi controllati e randomizzati
- devono prevedere un disegno adeguato al conseguimento dell'obiettivo
- non devono mascherare sperimentazione o rappresentare studi sperimentali mal disegnati
- devono comunque soddisfare criteri di buona qualità nel disegno e nella conduzione

Tra osservazione e sperimentazione: un’esperienza dell’INT di Milano

dr.ssa Rosalba Miceli

Tra osservazione e sperimentazione: un'esperienza dell'INT di Milano

Rosalba Miceli
Unità di Statistica Medica e Biometria
Istituto Nazionale Tumori – Milano

E-mail: rosalba.miceli@istitutotumori.mi.it

Is Axillary Lymph Node Dissection Necessary in Elderly Patients with Breast Carcinoma Who Have a Clinically Uninvolved Axilla?

Quesito clinico

Casistica

Gabriele Martelli, M.D.[1]
Rosalba Miceli, Ph.D.[2]
Giuseppe De Palo, M.D.[1]
Danila Coradini, Ph.D.[3]
Bruno Salvadori, M.D.[4]
Roberto Zucali, M.D.[5]
Emanuele Galante, M.D.[1]
Ettore Marubini, Ph.D.[6]

[1] Unit of Diagnostic Oncology and Outpatient Clinic, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, Milan, Italy.

[2] Unit of Medical Statistics and Biometry, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, Milan, Italy.

[3] Unit of Biomolecular Determinants in Prognosis and Therapy, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, Milan, Italy.

[4] Unit of Surgical Oncology, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, Milan, Italy.

[5] Unit of Radiotherapy, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, Milan, Italy.

[6] Institute of Medical Statistics and Biometry, University of Milan, Milan, Italy.

BACKGROUND. Axillary dissection in elderly patients with early-stage breast carcinoma who do not have palpable axillary lymph nodes is controversial because of the associated morbidity of the surgery, reduced life expectancy of the patients, and efficacy of hormone therapy in preventing recurrences and axillary events.

METHODS. The authors performed a retrospective analysis of 671 consecutive patients with breast carcinoma who were age ≥ 70 years and who underwent conservative breast surgery with axillary dissection (172 patients) or without axillary dissection (499 patients). Tamoxifen always was given. The effects of axillary dissection compared with no axillary dissection on breast carcinoma mortality and distant metastasis were analyzed using multiple proportional-hazards regression models. Because the assignment to axillary treatment was nonrandom, covariate adjustments were made for baseline variables that influenced the decision to perform axillary dissection and for prognostic factors.

RESULTS. The crude cumulative incidence curves for breast carcinoma mortality and distant metastasis did not appear to differ significantly between the two groups ($P = 0.530$ and $P = 0.840$, respectively). The crude cumulative incidences of axillary lymph node occurrence at 5 years and 10 years were 4.4% and 5.9%, respectively (3.1% and 4.1%, respectively, for patients with pT1 tumors).

CONCLUSIONS. Elderly patients with breast carcinoma who have no evidence of axillary lymph node involvement may be treated effectively with conservative surgery and tamoxifen. Immediate axillary dissection is not necessary but should be performed in the small percentage of patients who later develop overt axillary lymph node involvement. *Cancer* 2003;97:1156–63.
© 2003 American Cancer Society.

Perché il quesito clinico?

- Effetto terapeutico della DLA controverso
- DLA associata a morbidità e ridotta qualità di vita
- Caratteristiche della popolazione e della malattia (età, N0 clinico)
- Trattamento con TAM efficace per prevenire ricadute locoregionali e ascellari in questa fascia di età

Il quesito clinico avrebbe potuto essere indagato attraverso uno studio randomizzato

Gruppi in studio:

Soggetti esposti al trattamento

Controllo **Chirurgia conservativa + TAM + DLA**

Sperimentale **Chirurgia conservativa + TAM**

Soggetti non esposti al trattamento

Perché non è stato effettuato uno studio randomizzato?

"A randomised study was not performed because elderly patients are reluctant to comply with clinical trial protocols and also because of the death rate for concomitant conditions in this age group"

Elementi chiave dello studio condotto rispetto a uno studio randomizzato

- Tipo di studio
- Selezione dei soggetti
- Allocazione dell'esposizione
- Reperimento dei dati
- Tipo di errore
- Considerazioni statistiche

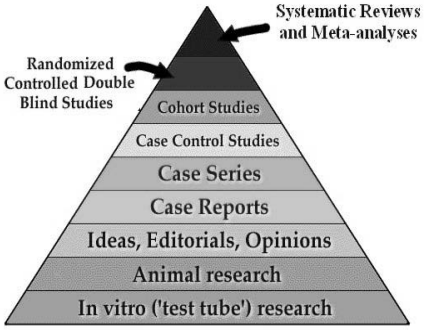
…the design was an improvement on that of conventional observational studies (*)

(*) Horwitz RI, Feinstein AR. JAMA 1981; 246:2455-9

Tipo di studio

From: *Medical Research Library of Brooklyn - http://library.downstate.edu/ebm/2100.htm*

- Chirurgico
- Unicentrico
- Controllato
- Non randomizzato
- Retrospettivo



"…we retrospectively assessed outcomes in 671 consecutive elderly breast cancer patients, treated by conventional conservative surgery, followed by adjuvant tamoxifen, in relation to whether or not they received axillary dissection."

Selezione dei soggetti

Criteri definiti a priori

Inclusione:

- Età ≥70 anni
- Carcinoma mammario primitivo invasivo operabile
- Linfonodi ascellari negativi all'esame clinico
- Chirurgia conservativa (Quadrantectomia)
- Trattamento post-operatorio con Tamoxifen
- *Periodo di chirurgia: Gennaio 1987-Dicembre 1992*

Selezione dei soggetti (*segue*)

Esclusione:

- Margini di resezione positivi (implicano ri-operazione)
- Carcinoma bilaterale sincrono
- Metastasi a distanza
- Altra neoplasia riscontrata entro 10 anni dalla diagnosi di neoplasia mammaria

Allocazione dell'esposizione

Esposizione: trattamento DLA

Non randomizzata

Studio controllato retrospettivo

Controlli concomitanti

Casistica consecutiva

Reperimento dei dati

- Predisposte le **schede di rilevazione dati**
- Scelto il tempo di riferimento ("**time zero**") per la rilevazione dei criteri di eleggibilità, delle caratteristiche cliniche e del follow-up:
  data della chirurgia alla mammella
- **Follow-up** rilevato con modalità uniformi

Reperimento dei dati (*segue*)

Quale casistica era disponibile in INT?

- Reperito elenco pazienti operate per neoplasia mammaria nell'intervallo di tempo considerato (N=1451)
- Revisionate le cartelle cliniche e accertata l'eleggibilità
- 671 pazienti eleggibili di cui sono stati rilevati i dati

Reperimento dei dati (*segue*)

In questo, come in molti studi osservazionali, si ha un gruppo numeroso di soggetti non esposti al trattamento e uno meno numeroso di soggetti esposti
(rapporto di circa 3:1):

- **Gruppo sperimentale** N=499 (non esposti a DLA)
- **Gruppo di controllo** N=172 (esposti a DLA)

Tipo di errore

Errore sistematico	Soluzione adottata
Bias di autoselezione: **selezione di pazienti predisposti a particolari comportamenti**	**Selezione dei pazienti con gli stessi criteri dei trials randomizzati**
Bias di afferenza: **selezione di pazienti con particolari caratteristiche nei centri di riferimento per la patologia**	**Inevitabile (presente anche negli studi randomizzati)**
Bias di diagnosi: **pazienti selezionati sottoposti più frequentemente ad indagini diagnostiche**	**Inevitabile (presente anche negli studi randomizzati)**

Tipo di errore (*segue*)

Errore sistematico	Soluzione adottata
Bias di selezione: **allocazione al trattamento associata a caratteristiche del paziente o della patologia (covariate)**	**In fase di analisi: aggiustamento per "propensity score" e per le covariate prognostiche nei modelli di regressione**

Tipo di errore (*segue*)

Bias di selezione

Pazienti con prognosi diversa hanno diversa probabilità di essere assegnati ai gruppi in studio

⇩

Sbilanciamento delle covariate nei gruppi studiati

⇩

Bias nella stima dell'effetto del trattamento in studio

Propensity score

Proposto come strumento per la correzione del bias nella stima dell'effetto del trattamento se si ha sbilanciamento rispetto a covariate osservabili

Uso: appaiamento, stratificazione, aggiustamento nei modelli di regressione o combinazioni di questi metodi

Propensity score

Alcuni riferimenti bibliografici:

Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. Biometrika 1983; 70:41-55.

D'Agostino RB. Tutorial in biostatistics. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. Statistics in Medicine 1998; 17:2265-2281.

Joffe MM, Rosenbaum PR. Invited commentary: propensity scores. American Journal of Epidemiology 1999; 150:327-333.

Propensity score (*segue*)

Definizione di Rosenbaum e Rubin
Per un individuo, è la stima
della probabilità condizionata di essere trattato
dato il suo vettore di covariate osservate

Propensity score $= \Pr(Z_i = 1 \mid \boldsymbol{X}_i = x_i) = p$

Indicatrice del gruppo (Z=1 trattati)

Z e X condizionatamente indipendenti dato PS

Covariate X: variabili che si ritengono associate all'assegnazione dei pazienti al trattamento

Propensity score (*segue*)

Definizione "pratica": funzione di **X** tale che, in ciascuno dei gruppi, i soggetti con lo stesso (o simile) valore di PS tendono ad avere la stessa (o simile) distribuzione delle covariate X

⇩

Correggere per PS equivale a correggere per X

Condizione per la validità della correzione: assegnazione dei soggetti al trattamento con meccanismo di tipo ignorabile ("strongly ignorable")

Z e Y (risposta clinica) condizionatamente indipendenti date le X

Propensity score (*segue*)

Come si può stimare il propensity score?

Modellamento della distribuzione della variabile Z
date le covariate **X**

Proposto l'uso del **modello logistico** e in particolare:

$$\text{Logit(Propensity score)} = \boldsymbol{X}'\beta = \log\frac{\hat{p}}{1-\hat{p}}$$

Non vi sono restrizioni sul numero di gradi di libertà del modello

Considerazioni statistiche

Stima del propensity score: modello logistico

Covariate X:

- Associate all'assegnazione dei pazienti al trattamento: anno di chirurgia, età alla chirurgia, sede del tumore (quadrante), stadio T clinico
- RT post-operatoria e termini di interazione di primo ordine con età (nelle pazienti più giovani RT+DLA eseguita più frequentemente che nelle pazienti più anziane)

Variabile di risposta Z: 1 se DLA, 0 altrimenti

p= probabilità di ricevere DLA

Logit inserito nei modelli come termine lineare

Considerazioni statistiche (*segue*)

End-point principale: mortalità specifica per tumore

Altri end-points: metastasi a distanza, ripresa ascellare del tumore per le pazienti del gruppo sperimentale (no DLA)

Tempo di evento: calcolato dalla data di chirurgia. In assenza di evento, censorizzato al 31 Dicembre 1997 ("**data di chiusura"** dello studio).

Considerazioni statistiche (*segue*)

Analisi effettuate:

- Stima delle curve di incidenza degli eventi
- Stima dell'effetto del trattamento e verifica dell'ipotesi nulla di assenza di effetto in modelli di regressione (aggiustamento per PS e per le covariate prognostiche - pT, ER, PgR)

Considerazioni statistiche (*segue*)

Analisi effettuate per l'end-point principale:

1) Rischi competitivi (assumendo che la causa di morte sia classificata correttamente):

- Stime di 'incidenza cumulativa grezza" nei due gruppi
- Modello di regressione di Fine e Gray

2) Sopravvivenza relativa:
Modello lineare generalizzato moltiplicativo con errore poissoniano (modellamento dell'eccesso di mortalità rispetto alla popolazione italiana appaiata per sesso ed età; stima del rapporto tra gli SMR nei due gruppi)

Risultati dello studio

- **Stima di PS**: contributo significativo di tutte le covariate tranne periodo di chirurgia (p=0.077 al test di Wald). Buona capacità discriminante del modello (c=0.72)
- **Stima dell'effetto del trattamento:** stime aggiustate degli effetti a favore di DLA ma tests non significativi per tutti gli end-points considerati; curve di incidenza sovrapponibili per i due gruppi
- Risultati dell'analisi della sopravvivenza relativa coerenti con quelli dell'analisi della sopravvivenza causa-specifica
- Incidenza di riprese ascellari a 5 anni per il gruppo "no DLA": 4.4% (3.1% per sottogruppo a buona prognosi - pT1)

Risultati dello studio (*segue*)

Conclusioni cliniche:

"Elderly breast cancer patients with no evidence of axillary lymph node involvement are effectively treated by conservative surgery and tamoxifen. Immediate axillary dissection is not necessary, but should be performed in the small percentage of patients who later develop overt axillary involvement."

Tra osservazione e sperimentazione: esempi di protocollo

dr.ssa Simona Villani

TRA OSSERVAZIONE E SPERIMENTAZIONE: ESEMPI DI PROTOCOLLO

Dr.ssa *Simona Villani*
Dipartimento di Scienze Sanitarie Applicate e Psicocomportamentali
Università degli Studi di Pavia

Introduzione

La Direttiva Europea 2001/20/CE recepita dal Governo Italiano con il DL 24/06/2003 n. 211 stabilisce che non rientrano nel suo ambito di applicazione la "sperimentazione non interventistica o studio osservazionale".

Sorge allora spontanea la domanda: "E gli studi non interventistici ovvero osservazionali come devono essere trattati?". La circolare ministeriale n. 6 del 2/09/2002 (GU n.214 del 12/09/2002) forniva già una definizione di studio osservazionale (2.1) nonché alcuni criteri per la valutazione degli studi osservazionali (punti 2.2–2.5) da parte dei Comitati Etici (C.E.). Ma l'aspetto più interessante riguarda il fatto che "gli studi clinici dei medicinali di tipo non interventistico 'osservazionale' devono essere notificati ai comitati etici locali in cui opera il ricercatore interessato (…). Questi (n.d.a.[1] *ossia i C.E.*) potranno procedere ad una formale approvazione oppure ad una semplice presa d'atto".

Si tenga presenta che secondo la circolare n.6 del 2/09/2002 i protocolli degli studi clinici non interventistici debbono essere metodologicamente molto rigorosi, proprio perché il disegno di uno studio osservazionale non prevede l'assegnazione randomizzata dei soggetti e/o degli interventi. Pertanto la circolare fornisce dei criteri valutativi da adottarsi analogamente a quelli che di norma stanno alla base della valutazione di uno studio clinico randomizzato:

1. motivo (razionale) e ipotesi di ricerca
2. qual è l'attesa dello studio
3. criteri di analisi e interpretazione dei risultati
4. proposta di analisi statistiche appropriate
5. proprietà dei dati e trasparenza dei risultati
6. rispetto dei diritti dei partecipanti sia in termini di informazioni sullo studio sia di tutela della privacy.

Nella presente trattazione verrà esemplificata la valutazione di un protocollo di ricerca relativo ad uno studio osservazionale, ipoteticamente presentato al C.E. facendo riferimento ai succitati criteri, integrati con altre considerazioni di tipo metodologico, come schematizzato di seguito:

1. basi razionali e obiettivi (generali e specifici)
2. metodologia dello studio:
    - tipo di studio (osservazionale prospettico o non prospettico…)
    - popolazione e campione, dimensioni
    - variabili e loro ruolo
    - tempi
3. modalità di raccolta dei dati (scheda/e), gestione e controllo di qualità
4. metodi di analisi statistica

[1] n.d.a. leggesi 'nota dell'autore'

5. rispetto dei diritti dei partecipanti sia in termini di informazioni sullo studio sia di tutela della privacy (modulo informativo per il paziente e modulo per il consenso al trattamento dei dati personali)
6. centro/i coinvolto/i, e relativo personale e responsabile
7. proprietà dei dati e trasparenza dei risultati
8. costi e copertura economica (finanziamenti) del personale
9. prodotti

ESEMPIO PRATICO

"Il trattamento gender-oriented della schizofrenia: valutazione dell'efficacia del trattamento"

Razionale

La schizofrenia è un disturbo che presenta manifestazioni diverse in base al sesso. I maschi mostrano un inizio più precoce della malattia, maggiori disfunzioni morbose, nonché un decorso ed un esito nel complesso più severo e disabilitante di quanto non avvenga nelle femmine. Queste ultime hanno un esordio più tardivo della malattia, nella fascia d'età tra i 25 e i 30 anni, ma anche oltre i 45 anni. Avendo disturbi meno evidenti e gravi degli uomini, e un esordio tardivo, le donne hanno meno compromissioni sociali, hanno relazioni sentimentali e possono essere coniugate anche con figli.

Gli schizofrenici sono trattati esclusivamente con farmaci (antipsicotici) ovvero con trattamenti psicosociali associati. La ricerca farmacologica ha evidenziato che gli antipsicotici hanno proprietà terapeutiche diverse secondo il sesso: ad esempio, gli estrogeni avrebbero un effetto neuromodulatore che però si modifica in determinate fasi del ciclo riproduttivo. Gli antipsicotici hanno però anche effetti collaterali: aumento dell'appetito e del peso con conseguente perdita di autostima, aumento di incidenti cardiovascolari e diabete. L'iperprolattinemia è un altro importante effetto collaterale con un impatto clinico del disturbo endocrino diversamente distribuito nei due sessi. L'iperprolattinemia clinicamente non silente è però superiore nelle donne da cui la necessità di diverse strategie terapeutiche con antipsicotici per il sesso femminile.

Se nella normale pratica clinica il trattamento della schizofrenia si presenta di fatto diversificato in base al sesso (n.d.a *ipotesi che si suppone sia già stata verificata*), rimane però da verificare com'è l'efficacia, minimizzando gli effetti collaterali.

Obiettivo dello studio

COME POTREMMO ESPRIMERE L'OBIETTIVO DELLO STUDIO?

Metodi

Disegno dello studio

QUALE DISEGNO SI POTREBBE ADOTTARE POSTO CHE SI VUOLE VERIFICARE L'EFFICACIA DI DUE STRATEGIE TERAPEUTICHE CHE RIENTRANO NELLA NORMALE PRATICA CLINICA?

Variabili…
QUALE POTREBBE ESSERE L'END-POINT PRINCIPALE? QUALI ALTRI VARIABILI SAREBBE OPPORTUNO RACCOGLIERE?

Popolazione e campione
QUAL È LA POPOLAZIONE TARGET E IL CAMPIONE COME SI POTREBBE SELEZIONARE?

Criteri di inclusione
È OPPORTUNO DEFINIRE DEI CRITERI DI INCLUSIONE? SE SI QUALI POTREBBERO ESSERE?

Modalità di campionamento
COME SI POTREBBE PROCEDERE ALL'ARRUOLAMENTO?

Numerosità del campione
È D'OBBLIGO DIMENSIONARE? SE SÌ COME SI PROCEDE?

Modalità di raccolta dei dati, gestione e controllo di qualità
COME SI POTREBBE PROCEDERE ALLA RACCOLTA DEI DATI?

Metodi di analisi statistica
COME SI POTREBBERO ESPRIMERE I METODI STATISTICI?

Proprietà dei dati e trasparenza dei risultati
CHI È PROPRIETARIO DEI DATI? COSA SI PUÒ FARE PER RENDERE TRASPARENTI I RISULTATI?

Rispetto dei diritti dei partecipanti sia in termini di informazioni sullo studio sia di tutela della privacy
COME SI PUÒ PROCEDERE AL RISPETTO DELLA PRIVACY DEI PARTECIPANTI?

Centro/i coinvolto/i, e relativo personale e responsabile

Costi e copertura economica
UNO STUDIO OSSERVAZIONALE HA DEI COSTI?

Prodotti
QUALI POSSONO ESSERE I PRODOTTI DELLA RICERCA?