

PERCORSO *SIMP_eSV* PER UN AMBULATORIO DEGLI STILI DI VITA
Principi di Metodologia della Ricerca Clinica In Medicina Generale

Aspetti metodologici della ricerca clinica in MG: tipi di studi.

Walter Marrocco

Resp.le Scientifico F.I.M.M.G.



Aspetti metodologici della ricerca clinica: tipi di studi

- A. Obiettivi conoscitivi generali della ricerca clinica (con particolare riferimento ai bisogni professionali dei MMG)

- B. Metodi per realizzare gli obiettivi



A. Obiettivi conoscitivi generali della ricerca clinica

1. Premessa: definizione, ambiti e valore della ricerca clinica
2. Dimostrare il nesso causale tra trattamento ed esiti
3. Confrontare gli effetti di trattamenti alternativi
4. Rilevare ed analizzare esiti sanitari e socio-economici degli interventi preventivi, curativi e riabilitativi decisi dal medico



Ricerca Clinica: Ambiti

- La ricerca che coinvolge l'uomo include:
 - Studi dei processi fisiologici, biochimici e patologici, o la risposta a specifici interventi, in soggetti sani o in pazienti
 - Trials controllati di misure diagnostiche, preventive o terapeutiche in gruppi di persone
 - Studi di outcomes delle misure preventive o terapeutiche
 - Studi di comportamento degli uomini in relazione alla salute

- Può usare sia interventi osservazionali che fisici, chimici o psicologici

- Può anche generare o usare dati di registri, cartelle cliniche nel rispetto della riservatezza

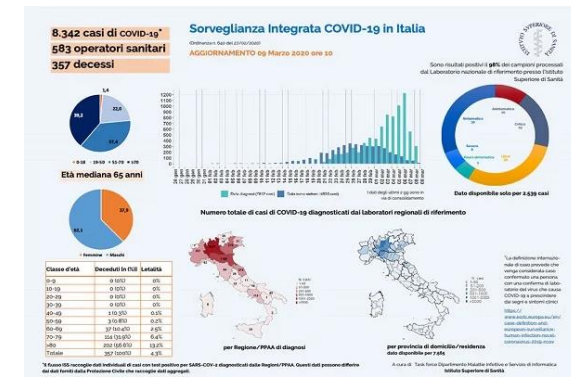
- Può riguardare condizioni sociali ambientali e loro manipolazione





Ricerca Clinica: Valore

- La ricerca fisiologica e patologica o i dati epidemiologici sono necessari per il progresso delle cure mediche e della prevenzione delle malattie
- La raccolta, analisi ed interpretazione delle informazioni ottenute dalla ricerca clinica contribuiscono in modo significativo al miglioramento della salute dell'uomo





A.2 Il Concetto di Causalità

- **Con il termine Causalità intendiamo una relazione tra un evento (la causa) ed un secondo evento (l'effetto), dove quest'ultimo viene interpretato come conseguenza del primo evento.**
- L'analisi della dipendenza «logica», «causazione» necessita di una teoria.
- La causazione implica la nozione di “produzione”:
- **se X è causa di Y, ad una trasformazione di X si produce una trasformazione in Y**

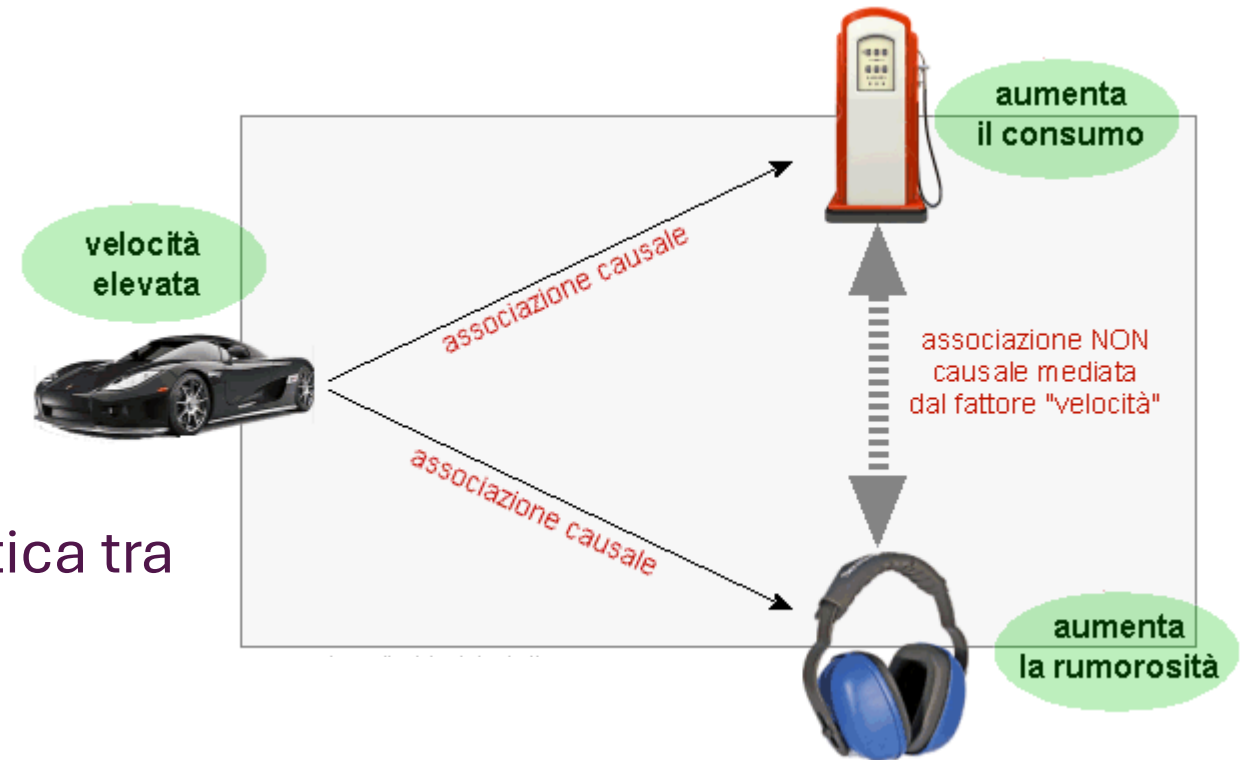
$$y = f(x)$$

- Non basta che una trasformazione di X sia «associata» ad una trasformazione di Y.
- Nell'analisi delle relazioni statistiche è importante fare una distinzione tra «Covarianza» e «Causazione»



A. 2 Dimostrare il nesso causale tra trattamento ed esiti

- Fra due o più eventi variabili può esistere
 - un nesso causale
 - una associazione o covariazione
 - nessuna relazione
- *Associazione*: grado di dipendenza statistica tra due o più eventi variabili





Analisi Causale: Profilo Logico

Condizioni necessarie per ipotizzare un nesso casuale:

1. La contiguità nel tempo e nello spazio di causa ed effetto
2. La priorità temporale della causa sull'effetto (che determina la direzione della relazione)
3. La costanza della congiunzione fra causa ed effetto
4. L'eliminazione di altre cause che possono originare o influenzare l'evento





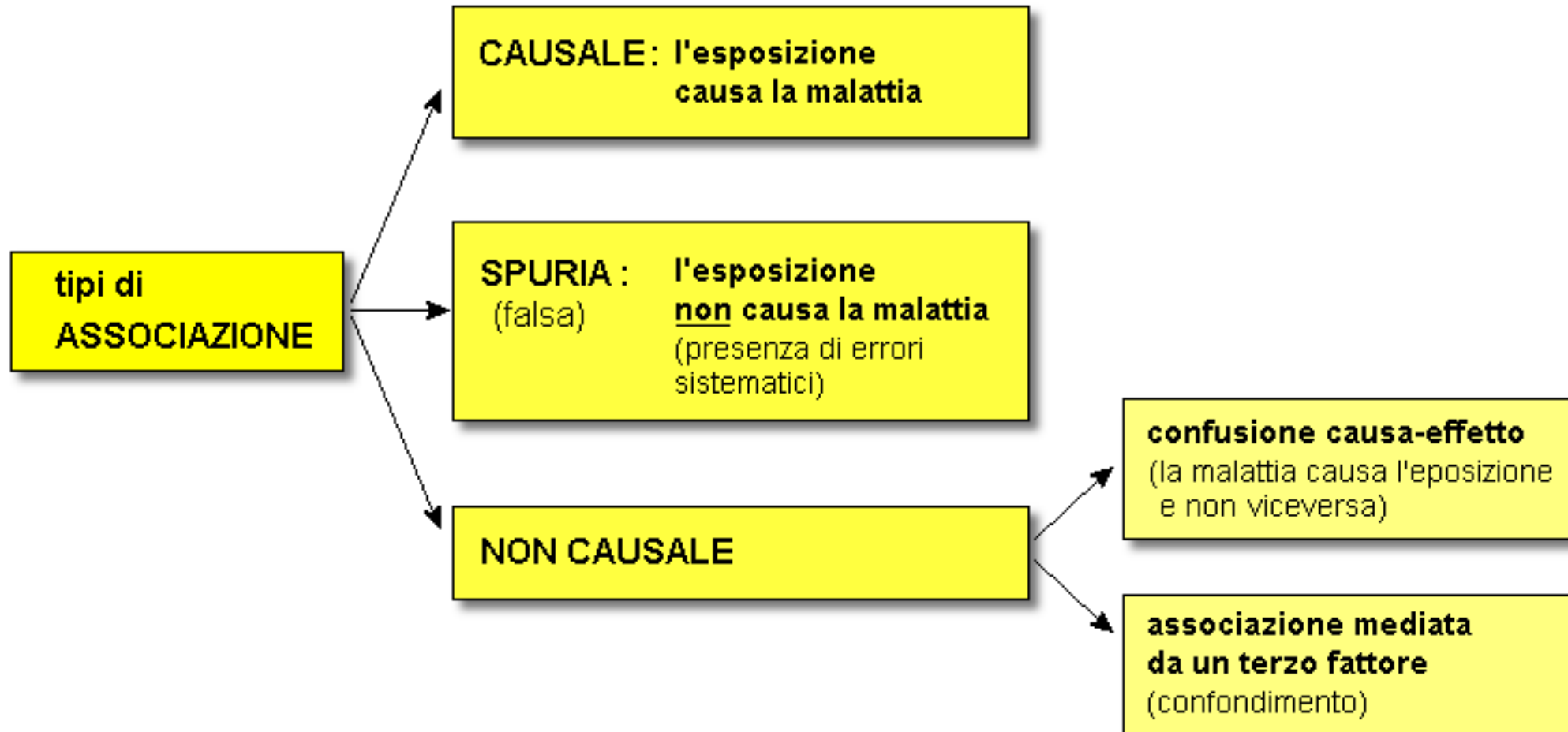
Analisi Causale: Profilo Metodologico

- La verifica empirica dei nessi causali richiede:
 1. l'identificazione di una o più variabili indipendenti ipotizzabili quali determinanti della variabile dipendente
 2. la definizione del tipo di relazione, considerando la molteplicità e la diversa natura delle variabili indipendenti, tentando di valutarne l'effetto
 3. la verifica della direzione della relazione
 4. la misurazione dell'incidenza della causa sull'effetto (applicando tecniche statistiche multivariate)





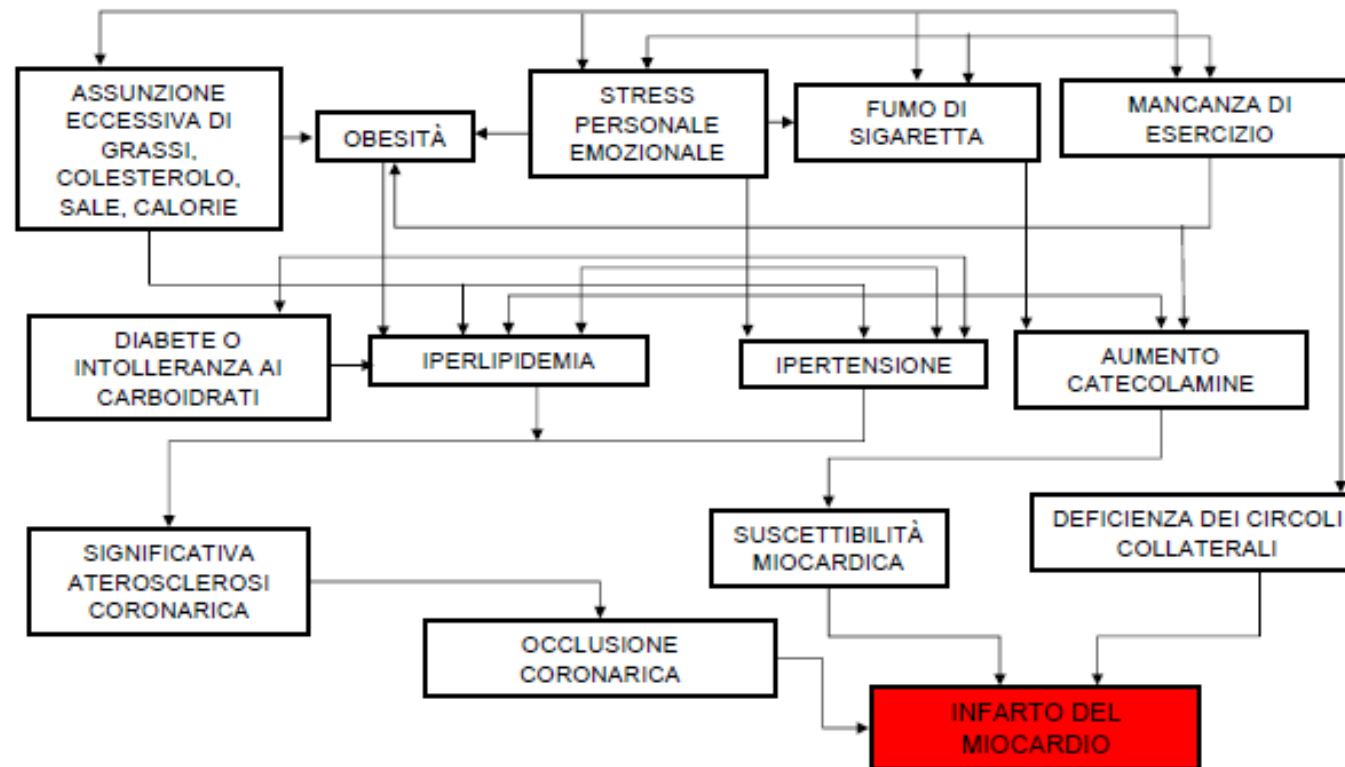
Analisi Causale: Profilo Metodologico





Rete causale

Rete di causazione per l'infarto miocardico acuto





Criteri per la valutazione di un'associazione

- **Forza**
Frequenza di comparsa della malattia nei soggetti esposti al fattore di rischio rispetto a quelli non esposti
- **Consistenza**
Riproducibilità del risultato in diverse popolazioni o con differenti metodologie investigative
- **Specificità**
predittività del determinante nei confronti dell'effetto
- **Congruenza temporale**
Il rapporto causale implica l'antecedenza di uno o più fattori rispetto all'effetto.
- **Plausibilità biologica**
dipende dalle conoscenze del momento.





Criteri sequenziali di Causalità

Individuazione di possibile determinante



Controllo di bias
-di Selezione
-di Misura



Controllo di Confounding



Applicazione dei criteri guida



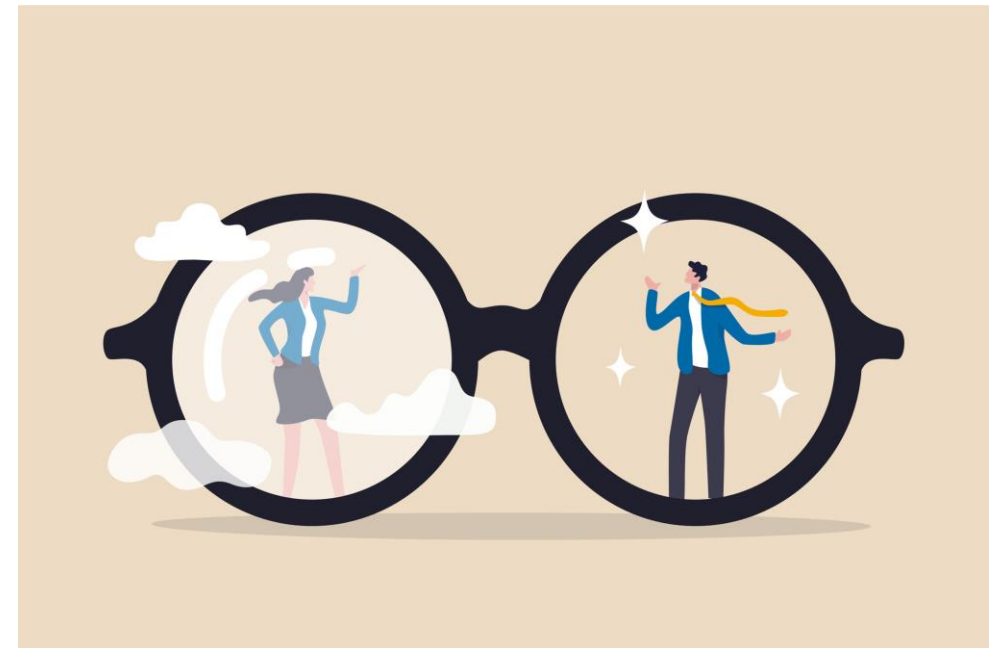
Bias di selezione

Sono distorsioni che risultano da:

- procedure impiegate per selezionare i soggetti
- fattori che influenzano la partecipazione allo studio

tali che la relazione tra esposizione e malattia è diversa tra chi partecipa e chi non partecipa allo studio.

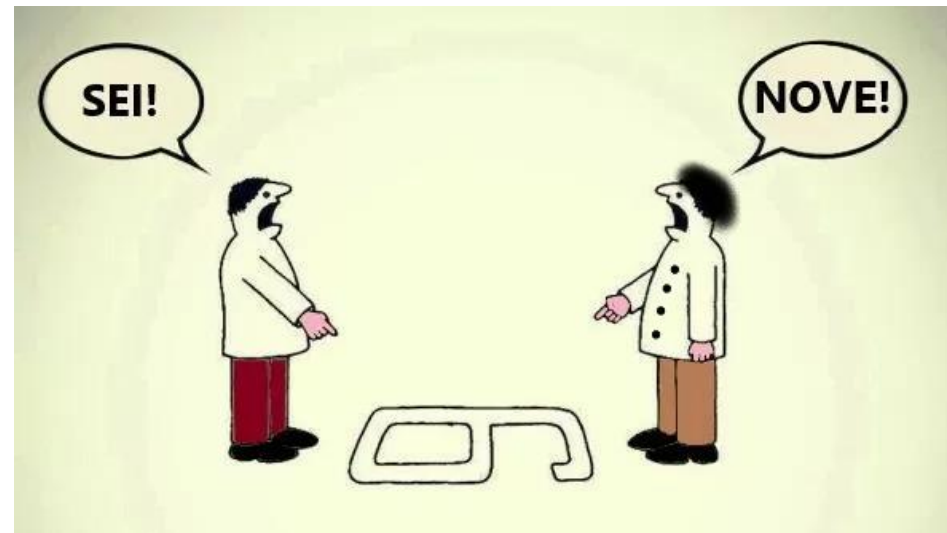
- *bias di autoselezione*
- *bias diagnostico*





Bias di informazione

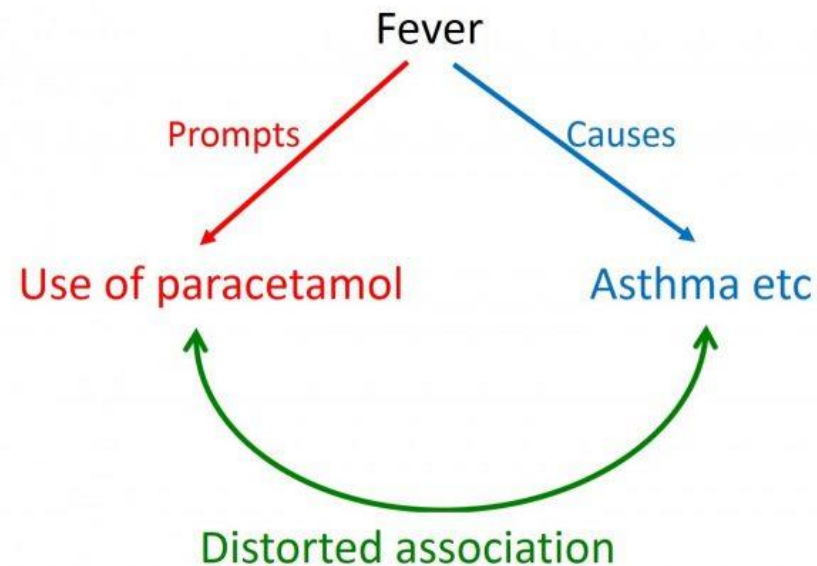
- Un bias di informazione si verifica ogni qualvolta vi siano errori nella rilevazione dei dati nei soggetti studiati
- per le variabili discrete prende il nome di errore di classificazione che può essere a sua volta differenziale o non-differenziale in funzione della dipendenza dai valori di altre variabili





Confounding

- Il confounding può essere considerato come una confusione di effetti.
- L'effetto apparente dell'esposizione al fattore studiato viene distorto perché confuso o mescolato con l'effetto di un fattore estraneo (confounder).
- Es: fluorazione delle acque – carie (igiene orale)

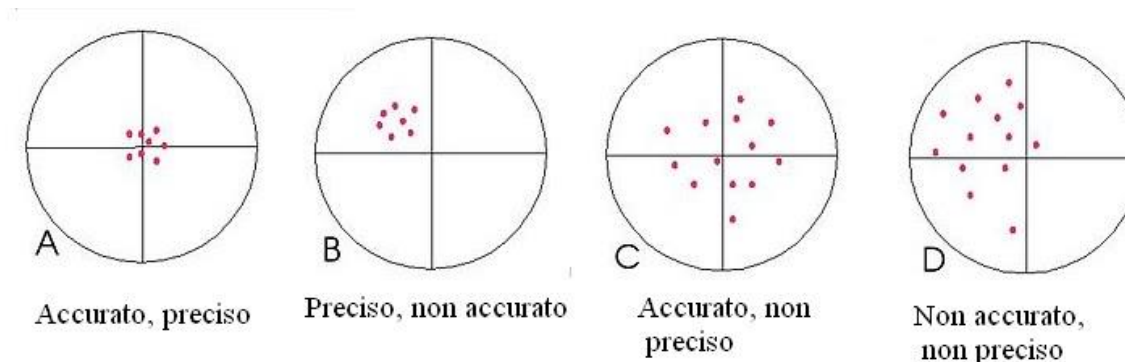




COME AUMENTARE LA PRECISIONE

La precisione può essere incrementata:

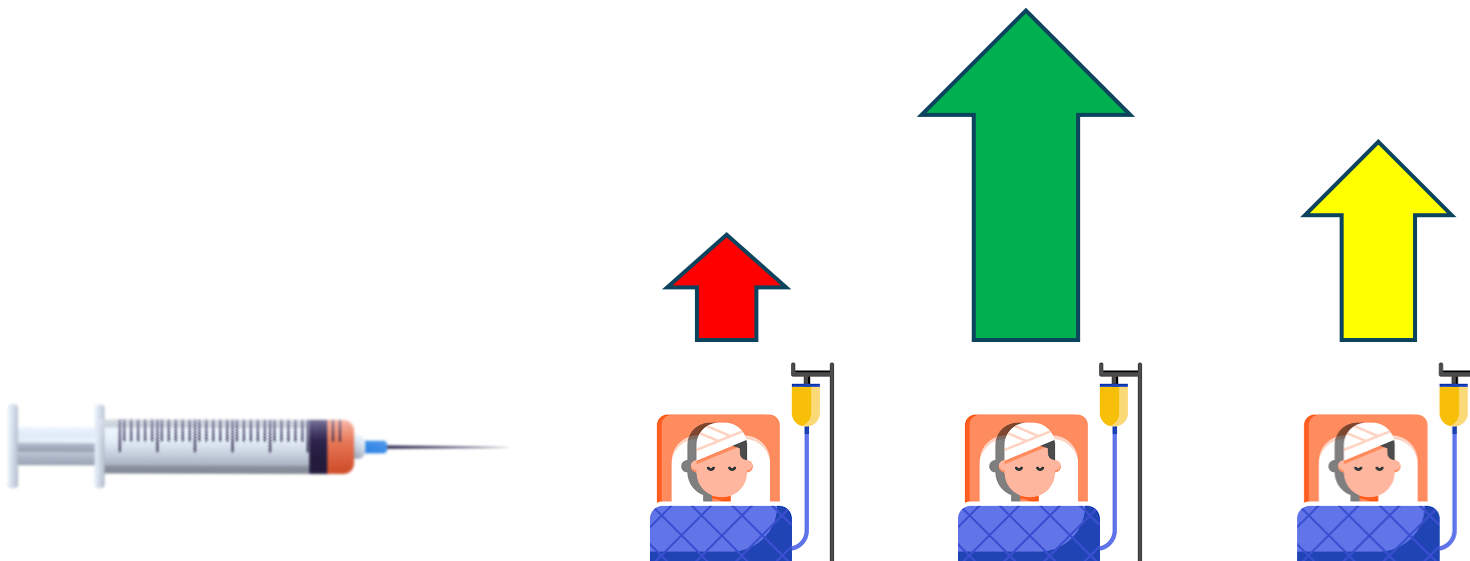
- aumentando le dimensioni del campione; le dimensioni del campione possono essere calcolate con apposite formule in relazione al grado di “*precisione*” desiderato.
- aumentando l’*efficienza* di raccolta delle informazioni





A.3 Confrontare gli effetti di trattamenti alternativi

- La differenza/equivalenza terapeutica
- La variabilità inter-individuale della risposta in una popolazione reale
- La variabilità intra-individuale della risposta e la scambiabilità dei trattamenti





Superiority, non-inferiority or equivalence trials

(The ICH 9 document on statistical principles for clinical trials)

Superiority trial:

- A trial with the primary objective of showing that the response to the investigational product is superior to a comparative agent (active or placebo control)

Non-inferiority trial:

- A trial with the primary objective of showing that the response to the investigational product is not clinically inferior to a comparative agent (active or placebo control)

Equivalence trial:

- A trial with the primary objective of showing that the response to two or more treatments differs by an amount which is clinically unimportant.
- This is usually demonstrated by showing that the true treatment difference is likely to lie between a lower and an upper equivalence margin of clinically acceptable differences



I dati del mondo reale e la Ricerca significato e opportunità

Importanza dell'uso di dati del mondo reale per generare prove del mondo reale, con particolare attenzione all'efficacia dei medicinali

- ICH reflection paper on pursuing opportunities for harmonisation in using real-world data to generate real-world evidence, with a focus on effectiveness of medicines

25 July 2024 EMA/CHMP/ICH/295401/2023 Committee for Medicinal Products for Human Use



A.4 Rilevare ed analizzare esiti sanitari e socio-economici degli interventi

- Conferma del valore sanitario di un intervento realizzato nel mondo reale
 - Profilo di Efficacia nelle condizioni d'uso reale
 - Profilo di Sicurezza nelle condizioni d'uso reale
 - Profilo di Utilità nelle condizioni d'uso reale
- Analisi del valore economico di un intervento realizzato nel mondo reale
 - Consumo di risorse sanitarie
 - Consumo di risorse non sanitarie
- Analisi dell'appropriatezza e delle criticità emergenti
 - Percorsi diagnostico-terapeutici nella pratica ordinaria
 - Modalità prescrittiva e utilizzo dei farmaci



Conferma del valore sanitario di un intervento realizzato nel mondo reale

- Profilo di efficacia nelle condizioni d'uso reale

 - Tasso di Guarigione o di Prevenzione

- Profilo di sicurezza nelle condizioni d'uso reale

 - Farmacovigilanza pre-marketing (Fase I-III)

 - Farmacovigilanza post-marketing (Fase IV)

- Profilo di utilità nelle condizioni d'uso reale

 - Modificazione della qualità di vita

 - Misura degli indici di utilità adottati nella stima dei QALYs

 - Patient Reported Outcomes (PRO) per testare:

 - Accettabilità, Soddisfazione, Aderenza, Compliance



Analisi del consumo di risorse sanitarie

- Farmaci
- Visite MMG
- Visite specialistiche
- Esami strumentali
- Esami laboratorio
- Ricoveri ospedalieri
- Accesso al Pronto Soccorso
- Ticket ed altre compartecipazioni alla spesa pubblica



**SANITA' PIU'
EFFICIENTE**



Analisi del consumo di risorse non sanitarie

- Oneri a carico del paziente e familiari
 - Ausili per handicap/inabilità
 - Badanti
 - Baby-sitter
 - Trasporti per accesso alle strutture
 - Piccole spese
 - Perdita di redditività
- Oneri a carico della società
 - Assenteismo per malattia
 - Ridotta rendimento lavorativo
 - Inabilità temporanea o permanente
 - Morte prematura



Analisi dell'appropriatezza e delle criticità emergenti

- Percorsi diagnostico-terapeutici nella pratica ordinaria
 - Prevenzione
 - Cura
 - Riabilitazione
- Modalità prescrittiva e utilizzo dei farmaci
 - On-label
 - Off-label
- Aderenza a linee guida
- Integrazione tra livelli assistenziali:
 - Ospedale
 - Territorio
 - Specialistica
- Compliance del paziente



B. Metodi per realizzare gli obiettivi

- Metodi per acquisire conoscenze utili
- Studi osservazionali
- Studi interventistici
- I Trial Clinici controllati e non controllati
- End-points degli studi
- Disegni dei trials clinici
- Distorsioni (bias)
- Cecità
- Randomizzazione



Metodi per acquisire conoscenze utili

- Osservazioni spontanee
- Osservazioni strutturate
- Ricerca epidemiologica analitica:
 - Studio di coorte
 - Studio “caso-controllo”
- Ricerca sperimentale:
 - in aperto
 - in cieco (semplice o doppio)
 - a gruppi paralleli
 - In cross-over
- Ricerca mediante simulazione di modelli
 - Sperimentazione virtuale o «in silico»



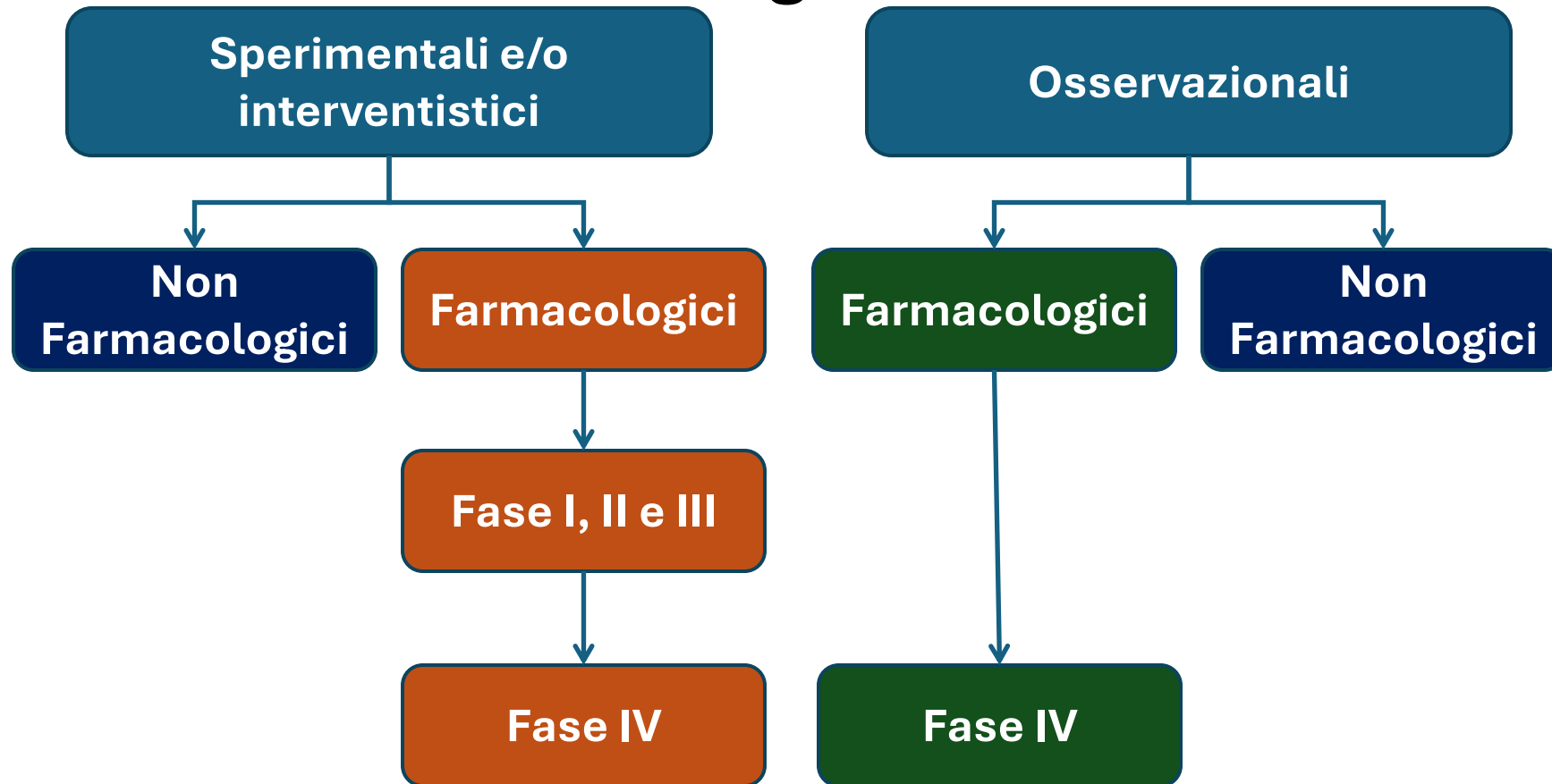
La forza di prova fornita dai vari tipi di studi clinici



Tipo di prova	Forza di prova
Case report	Solo dimostrazione che un certo evento di interesse clinico è possibile
Case series	Dimostrazione di una certa possibile relazione tra eventi clinici condizionata da importanti bias di selezione
Analisi di Database	Trattamento non determinato da disegno sperimentale ma da altri fattori come le preferenze dei medici e/o dei pazienti. I dati generalmente non sono stati raccolti per valutare l'efficacia.
Studi osservazionali	Il ricercatore sfrutta il vantaggio dell'esposizione o scelta del trattamento «naturale» e sceglie un gruppo di confronto secondo il disegno dello studio.
Trials clinici controllati	L'assegnamento del trattamento è secondo disegno. L'accertamento degli end-points è attuato attivamente e le analisi sono pianificate in anticipo.
Trials clinici replicati	Verifica indipendente delle stime di efficacia del trattamento



L'universo degli studi clinici





Fase I

Primi studi su un nuovo principio attivo condotti nell'uomo spesso su volontari sani.

Scopo: fornire del principio attivo nell'uomo

- una valutazione preliminare sulla sicurezza
- un primo profilo della farmaco-cinetica e della farmaco-dinamica





Fase II

- **Studi terapeutici pilota.**

Lo scopo: dimostrare l'attività e valutare la sicurezza a breve termine di un principio attivo in pazienti affetti da una malattia o da una condizione clinica per la quale il principio attivo è proposto.

Gli studi vengono condotti su un numero limitato di soggetti e spesso, in uno stadio più avanzato, secondo uno schema comparativo (es. controllato con placebo).

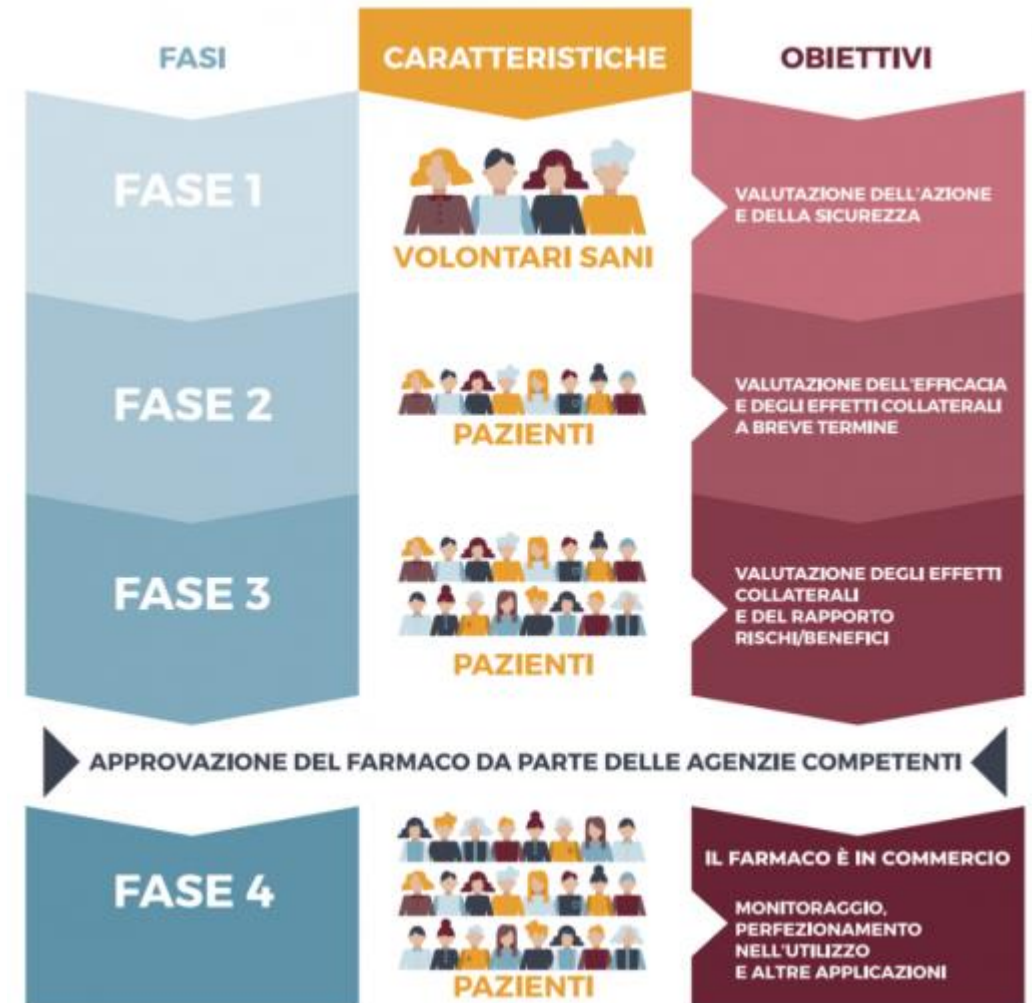
Questa fase ha anche lo scopo di determinare un appropriato intervallo di dosi e/o schemi terapeutici e (se possibile) di identificare il rapporto dose/risposta, al fine di servire le migliori premesse per pianificare studi terapeutici più estesi.





Fase III

- Studi su gruppi di pazienti più numerosi (e se possibilmente diversificati) al fine di determinare il rapporto sicurezza/efficacia a breve e a lungo termine delle formulazioni del principio attivo, come pure di valutarne il valore terapeutico assoluto e relativo.
- L'andamento e le caratteristiche delle più frequenti reazioni avverse devono essere indagati e si devono esaminare le specifiche caratteristiche del prodotto (es. interazioni clinicamente rilevanti tra farmaci, fattori che inducono differenti risposte, quali l'età ecc.).
- Il programma sperimentale dovrebbe essere preferibilmente a doppio cieco randomizzato, ma altri disegni possono essere accettabili, come, ad esempio, nel caso di stati a lungo termine sulla sicurezza.
- Generalmente le condizioni degli studi dovrebbero essere il più possibile vicine alle normali condizioni d'uso.





Fase IV

- Studi condotti dopo la commercializzazione del/i prodotto/i medicinale/i.
- **Gli studi di fase IV sono condotti sulla base delle informazioni contenute nel riassunto delle caratteristiche del prodotto relativo all'autorizzazione all'immissione in commercio (per esempio, farmaco-vigilanza o valutazione del valore terapeutico).**
- **Dopo che un prodotto è stato posto sul mercato, gli studi clinici miranti ad indagare, ad esempio, nuove indicazioni, nuove vie di somministrazioni o nuove associazioni, vanno considerati come studi su nuovi prodotti medicinali.**