



Summer School on... Metodologia dei trial clinici

Loiano (BO), 4-8 settembre 2017



Nella gerarchia delle evidenze scientifiche, i trial clinici – in particolare quelli controllati e randomizzati – costituiscono lo standard di riferimento per valutare l'efficacia degli interventi sanitari. Tuttavia la loro qualità è spesso insoddisfacente determinando spreco di preziose risorse e persistenza di numerose aree grigie.

Come rilevato dalla comunità scientifica internazionale con la campagna Lancet-REWARD (*REduce research Waste And Reward Diligence*), finalizzata a ridurre gli sprechi ed aumentare il *value* della ricerca biomedica, infatti:

- pazienti e professionisti vengono raramente coinvolti nella definizione delle priorità, per cui molti trial rispondono a quesiti di ricerca irrilevanti e/o misurano outcome di scarsa rilevanza clinica;
- oltre il 50% dei trial vengono pianificati senza alcun riferimento a evidenze già disponibili, generando evitabili duplicazioni;
- oltre il 50% dei trial pubblicati presentano rilevanti errori metodologici che ne invalidano i risultati;
- sino al 50% dei trial non vengono mai pubblicati e molti di quelli pubblicati tendono a sovrastimare i benefici e sottostimare i rischi degli interventi sanitari;
- oltre il 30% dei trial non riporta dettagliatamente le procedure con cui somministrare gli interventi studiati e spesso i risultati dello studio non vengono interpretati alla luce delle evidenze disponibili.

Considerato che le metodologie di pianificazione, conduzione, analisi e reporting dei trial clinici non costituiscono ancora parte integrante dei percorsi formativi universitari e specialistici, la Fondazione GIMBE lancia la Summer School sulla metodologia dei trial clinici, per preparare le nuove generazioni di ricercatori alle sfide che li attendono per migliorare qualità, etica, rilevanza e integrità della ricerca clinica.

DESTINATARI

30 vincitori delle borse di studio GIMBE4young 2017 "Summer School on... Metodologia dei trial clinici"

OBIETTIVI DEL CORSO

- Classificare i trial clinici e identificare gli ambiti di utilizzo delle varianti di trial
- Identificare i principali bias nei trial clinici e predisporre adeguati strumenti di prevenzione
- Conoscere le determinanti della qualità di trial clinici e gli strumenti di critical appraisal
- Apprendere metodi e strumenti per la pianificazione, conduzione e analisi dei trial: dalla formulazione del quesito di ricerca all'analisi e interpretazione dei risultati
- Utilizzare il CONSORT Statement 2010 e le relative extensions per il reporting dei trial clinici
- Conoscere i principi generali e il sistema nazionale di farmacovigilanza
- Acquisire metodi e strumenti di farmacoepidemiologia
- Conoscere elementi di governance del farmaco in Italia, con riferimento ai farmaci equivalenti

PROGRAMMA DEL CORSO

Classificazione dei trial clinici

- Trial non controllati, trial controllati non randomizzati, trial controllati e randomizzati (RCTs)

Varianti di trial clinici

- *Explanatory trial (efficacy) vs pragmatic trials (effectiveness)*
- Trial di equivalenza e di non-inferiorità
- Trial di fase I, II, III, IV
- Trial con disegno parallelo, *crossover*, fattoriale
- Trial che randomizzano parti del corpo, individui, gruppi di individui (cluster RCTs)
- Trial con campione fisso vs variabile
- N-of-1 trial vs mega-trial
- Trial in aperto vs in cieco (*blinded*)
- Trial che considerano le preferenze dei partecipanti

Bias nei trial clinici

- *Selection bias, performance bias, detection bias, attrition bias, outcome reporting bias*
- Lo strumento Cochrane per valutare il rischio di bias dei trial clinici

Qualità dei trial clinici

- Critical appraisal: validità interna, rilevanza clinica, applicabilità
- Etica, integrità e valore sociale

Pianificazione e conduzione

- Background scientifico e razionale
- Ipotesi e obiettivi: definizione della *research question*
- Partecipanti: criteri di inclusione e di esclusione, setting e tempistiche di arruolamento
- Intervento sperimentale e intervento di controllo
- Outcome primario e outcomes secondari
- Aspetti statistici: stima della dimensione del campione, definizione delle *stopping rules*, pianificazione delle analisi *ad-interim*
- Metodi e tecniche di randomizzazione e di *blinding*
- Follow-up

Analisi e interpretazione dei risultati

- Diagramma di flusso dei partecipanti
- Violazioni di protocollo e relative motivazioni
- *Baseline data* dei partecipanti
- Scelta dei test statistici
- Analisi dell'outcome primario: *intention-to-treat vs per-protocol analysis*
- Analisi secondarie: analisi per sottogruppi e *adjusted*
- Calcolo delle misure di efficacia (RR, RRR, OR, ARR, NNT) e dei limiti di confidenza
- Analisi degli eventi avversi
- Interpretazione dei risultati, rispetto alle evidenze disponibili, e loro generalizzabilità

Reporting

- CONSORT Statement 2010 e relative *extensions*

Elementi di farmacovigilanza

- Reazioni avverse da farmaci: epidemiologia, meccanismi, classificazione, gravità e notorietà
- Farmacoepidemiologia: studi osservazionali (coorte e caso-controllo), revisioni sistematiche di studi osservazionali, uso di dati correnti
- Farmacovigilanza in Italia: normativa di riferimento, scheda di segnalazione, rete nazionale, inserimento e follow-up delle segnalazioni, ruolo dell'AIFA e dei centri regionali
- Risk management: prevenire gli errori di prescrizione, trascrizione e somministrazione dei farmaci

Aspetti normativi sui farmaci

- Prontuario terapeutico nazionale e prontuari terapeutici regionali
- Farmaci OTC e SOP
- Farmaci equivalenti; definizione, criteri di immissione sul mercato, concetto di bioequivalenza, studi di bioequivalenza, qualità, sicurezza ed efficacia dei farmaci equivalenti, costo dei medicinali equivalenti e liste di trasparenza AIFA, normativa su prescrizione e sostituibilità

DOCENTI

Nino Cartabellotta. Presidente Fondazione GIMBE, Bologna

Corrado Iacono. Segreteria Comitato Etico, Azienda USL di Bologna

TUTOR

Alberto Enrico Maraolo. Università degli Studi Federico II di Napoli

Simone Quintana. Corso di formazione specifica in Medicina Generale, Regione Emilia Romagna

METODOLOGIE DIDATTICHE

- Lezioni magistrali, presentazione e discussione di problemi in grande gruppo, dimostrazioni tecniche, esecuzione diretta di attività pratiche o tecniche, lavoro a piccoli gruppi su problemi e casi con presentazione delle conclusioni in sessione plenaria
- La valutazione dell'apprendimento sarà effettuata tramite prove pratiche a piccoli gruppi: valutazione critica di trial clinici, elaborazione di quesiti di ricerca, stesura di un protocollo di trial

SEDE E ORARI DEL CORSO

- Palazzo Loup Hotel – Via Santa Margherita 21 – Loiano (BO) – www.palazzo-loup.it
- Le lezioni si svolgeranno da lunedì 4 a venerdì 8 settembre 2017, dalle 9.00 alle 18.00

La Summer School è realizzata grazie ad una erogazione liberale non condizionante al programma GIMBE4young da parte di



SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

Fondazione GIMBE – Via Amendola, 2 – 40121 Bologna
Tel 051 5883920 – Fax 051 3372195 – info@gimbe.org