



# Summer School on... Metodologia dei trial clinici

Loiano (BO), 3-7 settembre 2018

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 risorse e persistenza di numerose aree grigie.

Infatti, come rilevato dalla campagna Lancet-REWARD (*REduce research Waste And Reward Diligence*), finalizzata a ridurre gli sprechi ed aumentare il *value* della ricerca biomedica:

- 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 realizza la seconda edizione della 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 2018 "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 lo SPIRIT Statement per il reporting di protocolli dei trial clinici
- Conoscere gli studi di bioequivalenza
- Conoscere i principali aspetti normativi e organizzativi dei trial clinici

# 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
- Trial con *adaptive design*

## Bias nei trial clinici

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

## 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 dei trial clinici e dei protocolli

- CONSORT Statement 2010 e relative *extensions* per il reporting di RCT
- SPIRIT Statement per il reporting di protocolli di RCT

## Studi di bioequivalenza

- Profilo generale del medicinale equivalente
- Parametri di farmacocinetica
- Principi metodologici e linee guida europee
- Lo studio clinico di bioequivalenza: conduzione e analisi statistica

## Aspetti organizzativi e normativi sulle sperimentazioni cliniche

- Valutazione etico-scientifica: documentazione da predisporre
- Iter di valutazione dei trial clinici: aspetti generali
- General Data Protection Regulation (GDPR): il trattamento dei dati personali nella ricerca

## DOCENTI

---

**Nino Cartabellotta.** Fondazione GIMBE, Bologna

**Corrado Iacono.** Segreteria Comitato Etico, Azienda USL di Bologna

## TUTOR

---

**Amelia Caretto.** Specialista in endocrinologia, IRCCS S.Raffaele di Milano

**Tiziano Innocenti.** Fisioterapista, Libero professionista

**Luca Marchetto.** Scuola di Specializzazione in Pediatria. Università degli Studi di Padova

**Stefano Salvioli.** Fisioterapista, Libero professionista

## 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: 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](http://www.palazzo-loup.it)
- Le lezioni si svolgeranno da lunedì 3 a venerdì 7 settembre 2018, 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](mailto:info@gimbe.org)