

Raccomandazioni in tema di buona pratica nella ricerca epidemiologica osservazionale in ambito clinico

*Gruppo di Lavoro Studi Osservazionali della SISMEC, Società di Statistica
Medica ed Epidemiologia Clinica*

Autori

I. Baussano, Università di Torino , F. Carle, Università delle Marche , G. Corrao, Università Milano-Bicocca, A. Decarli, Università di Milano, R. de Marco, Università di Verona, F. Grigoletto, Università di Padova, A. Marinoni, Università di Pavia, F. Merletti, Università di Torino, A. C. Montomoli, Università di Pavia, F. Patarnello , GlaxoSmithKline, Verona, G. Serio, Università di Bari, A. Vestri, Università di Roma, S. Villani, Università di Pavia

INDICE

Premessa	3
1. Introduzione.....	3
2. Obiettivi.....	5
3. Contesto normativo	5
4. Studio osservazionale	5
5. Requisiti fondamentali per la valutazione dei protocolli	5
5.a La programmazione dello studio	5
5.b Protocollo	6
5.c Politiche di pubblicazione e comunicazione dei risultati	7

Premessa

Questo documento ha origine dalle considerazioni e dai dibattiti sviluppatisi all'interno della SISMEC e durante gli incontri avuti con i biostatistici dei Comitati Etici in più occasioni ([Roma, marzo 2003](#); [Milano Bicocca, novembre 2003](#); Roma, luglio 2004)

In queste occasioni, e nelle molte altre che si sono svolte in questi ultimi anni, la qualità della ricerca osservazionale nella pratica clinica, così come le modalità di approvazione e valutazione da parte dei comitati etici, sono apparse disomogenee ed in alcuni casi non adeguate.

Tra le possibili cause di ciò si sono identificati: un sistema di norme insufficienti e non sempre chiare, una carenza di competenze nel settore, e una minore attenzione da parte dei promotori nei confronti della definizione degli obiettivi e nella realizzazione delle ricerche.

Per la nostra società la promozione della ricerca epidemiologica e degli strumenti che ne consentono una migliore qualità è un obiettivo primario. La rimozione degli ostacoli e barriere di tipo amministrativo, regolatorio e culturale attraverso la creazione di tavoli istituzionali, di percorsi formativi e di studio sugli aspetti metodologici, è quindi un percorso obbligato.

Queste considerazioni hanno condotto la SISMEC alla costituzione di un [gruppo di lavoro](#) sugli studi osservazionali, nominato dal Consiglio Direttivo, che ha tra i suoi obiettivi:

- raccogliere dati ed informazioni sull'argomento;
- elaborare e proporre un documento di lavoro che sistematizzi le conoscenze e le proponga come raccomandazioni;
- condividere con le istituzioni e con la comunità scientifica tali raccomandazioni;
- 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.

1. Introduzione

L'unica normativa nazionale sugli studi osservazionali in ambito clinico è rappresentata dalla circolare del [Ministero della Salute n. 6](#) del 2.9.2002¹, mirante a "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), e nel paragrafo 3 a "Aspetti amministrativi relativi alle sperimentazioni cliniche dei medicinali ed agli studi osservazionali".

¹ Circolare 2 settembre 2002, n. 6, G.U. n. 214 del 12 settembre 2002, in <http://oss-sper-clin.sanita.it/normativa/mso364.pdf>

Successivamente alcune regioni hanno emesso ulteriore normative in materia per garantire e uniformare il comportamento dei rispettivi Comitati Etici (CE)^{2,3} in merito agli studi osservazionali.

Dopo l'introduzione della normativa si è assistito a un aumento considerevole del numero di studi osservazionali sottoposti ai CE. Alcuni autori^{4,5,6} a questo riguardo mostrano che frequentemente vi è incertezza da parte del promotore dello studio nella corretta identificazione della tipologia di studio (osservazionale verso sperimentale) e che inoltre gli studi sono spesso affetti da problemi riguardanti il loro disegno e metodologia sia di esecuzione che di analisi.

Se i CE sottolineano problemi di interpretazione della normativa (nazionale o regionale) relativamente alle opportunità e modalità di valutazione, i promotori degli studi denunciano la presenza di atteggiamenti disomogenei tra CE ed, in generale, processi di approvazione lunghi e costosi.

Data l'importanza che la ricerca epidemiologica riveste in merito sia alla conoscenza della frequenza delle malattie e della loro storia naturale che agli effetti degli interventi sanitari sulle popolazioni, si ritiene utile riassumere in questo documento alcune raccomandazioni che consentano ai promotori, ai valutatori ed agli esecutori di ricerche epidemiologiche in campo clinico di utilizzare definizioni, metodologie e criteri comuni aumentando i livelli qualitativi delle ricerche, a beneficio della popolazione generale e dei pazienti.

Numerose sono le pubblicazioni nazionali ed internazionali e gli interventi in ambito scientifico che riguardano la buona pratica nella ricerca epidemiologica^{7,8,9,10}.

La SISMEC sollecita biostatistici ed epidemiologi membri dei CE, ad una particolare attenzione al rigore metodologico di tutti i protocolli degli studi che prevedono il reclutamento di soggetti.

2 Direttiva Regionale in materia di autorizzazione e procedure di valutazione degli studi osservazionali, Delibera n. 158 del 23/2/2004, Regione Toscana.

3 Linee guida sugli studi osservazionali (o non interventistici). Decreto Regionale n. 1960 del 13/7/2004, Regione Lombardia.

4 F. Carle, in Atti del Convegno Ministero Salute-SISMEC "Comitati Etici e ricerca osservazionale: teoria e pratica", in <http://oss-sper-clin.sanita.it/formazione/formazione2.htm>

5 F. Grigoletto, in Atti del Convegno Ministero Salute-SISMEC "Comitati Etici e ricerca osservazionale: teoria e pratica", in <http://oss-sper-clin.sanita.it/formazione/formazione2.htm>

6 Santarlasci et al. Heterogeneity in the evaluation of observational studies by Italian ethical committees. *Pharm World Sci*, 2005, 27:2-3.

7 Declich et al, Proposta di linee guida per una buona pratica epidemiologica, *Epidemiologia e Prevenzione*, 25 (4-5) 206-209, 2001,

8 "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>

10 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>);

2. Obiettivi

Gli obiettivi di questo documento sono: a) individuare i punti critici degli aspetti normativi in vigore di competenza della SISMEC, b) identificare i requisiti fondamentali da adottare nella valutazione dei protocolli degli studi osservazionali da parte dei biostatistici dei CE, c) fornire i riferimenti metodologici di base per la ricerca osservazionale in ambito clinico.

3. Contesto normativo

Esistono differenze sostanziali negli statuti e regolamenti che disciplinano i comportamenti dei CE in particolare:

- nell'interpretazione della definizione di studio osservazionale non interventistico, quindi nella definizione di intervento;
- nell'atteggiamento che il CE deve tenere in tutti i casi non espressamente normati: protocolli relativi a studi clinici osservazionali non su medicinali, studi su banche dati biologiche e genetiche, studi su database, registri di popolazione, studi retrospettivi.

4. Definizione di studio osservazionale

Uno studio è osservazionale se il ricercatore si limita ad osservare ciò che si verifica nel contesto indagato non agendo sulla condizione studiata, né assegnandola in modo casuale, né modificandola rispetto, ad esempio, alla normale pratica clinica.

5. Requisiti fondamentali per la valutazione dei protocolli

5.a La programmazione dello studio

Pur nell'ambito di una valutazione di fattibilità che è prerequisito di qualsiasi progetto di ricerca, è importante che la scelta della tipologia di studio sia attentamente considerata dal proponente esclusivamente in relazione al vero obiettivo dello studio e mai come conseguenza di aspetti pratici, economici, di vincoli di tempo, o di aspetti normativi.

In qualunque studio epidemiologico, il ricercatore deve essere consapevole di evitare conclusioni errate a causa di una metodologia non corretta nel disegno e/o nell'analisi. Nella fase di pianificazione assume un ruolo chiave l'esperto in biostatistica che garantisce il disegno dello studio e la metodologia più appropriati per il raggiungimento degli obiettivi.

Poiché le decisioni di politica sanitaria si basano anche su evidenze raccolte attraverso studi osservazionali, questi devono essere disegnati con metodi rigorosi. È stato suggerito che gli

studi osservazionali ben disegnati, condotti e analizzati non producono stime sistematicamente inaccurate del livello di associazione tra esposizione ed esito se confrontati con i risultati di studi sperimentali randomizzati e controllati sullo stesso argomento.^{11,12.}

La sperimentazione clinica controllata deve quindi costituire il paradigma per gli studi osservazionali.^{13.}

- la comparabilità degli effetti e delle popolazioni è assicurata dalla randomizzazione negli studi sperimentali, dal controllo del confondimento e delle distorsioni dovute alla selezione differenziale dei gruppi posti a confronto in quelli osservazionali;
- la comparabilità delle informazioni è assicurata dalla cecità (*blinding*) negli studi sperimentali, dal controllo delle distorsioni da osservazione in quelli osservazionali.

Da ciò consegue che, indipendentemente dalla normativa, gli studi osservazionali devono essere programmati e condotti con la stessa accuratezza metodologica che caratterizza gli studi sperimentali. In questo modo saranno ridotti al minimo gli errori che possono verificarsi quando si stima un effetto ottimizzando la precisione e la validità delle stime.^{14.}

5.b Protocollo

Come per gli studi sperimentali, anche per gli studi osservazionali clinici è essenziale stendere un protocollo della ricerca nel quale siano dettagliati i metodi (disegno e analisi) per controllare la precisione (dimensione campionaria) e la validità () in modo esplicito e valutabile da un revisore esterno, evidenziando possibili errori e limiti dell'approccio utilizzato.^{15.} Nel caso di studi osservazionali multicentrici è necessaria la presenza di un centro coordinatore.

Il protocollo deve essere sempre scritto prima dell'inizio della ricerca e trattare i seguenti aspetti:

- Titolo, data della versione finale del protocollo
- Denominazione del centro coordinatore e dei centri partecipanti
- Indicazione di eventuali fonti di finanziamento
- Introduzione
- Obiettivi generali e specifici
- Metodi
 - tipo e disegno dello studio

¹¹ Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. N Engl J Med 2000; 342: 1887-92.

¹² Benson K, Hartz A, A comparison of observational studies and randomized controlled trials, NeJM, 2000, (Special Articles)1878- 1886

¹³ Miettinen OS. Theoretical Epidemiology. New York: Wiley, 1985.

¹⁴ Rothman KJ and Greenland S. *Modern Epidemiology*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1998.

¹⁵ BMJ norme per gli autori

- popolazione (tipo di soggetti, eventuali criteri di selezione)
- dimensione del campione e sua giustificazione
- definizione delle variabili in studio (*endpoint* principale e secondari, esposizioni, potenziali modificatori di effetto e confondenti)
- accorgimenti adottati per evitare *bias*
- modalità e strumenti utilizzati per raccogliere i dati, con informazioni sulla loro validazione (quando applicabile) e fonti dei dati
- descrizione della gestione dei dati (sistemi di raccolta, trasmissione, verifica, *editing* dei dati)
- Metodi per l'analisi dei dati:
 - piano di analisi statistica, inclusi i metodi di analisi tesi al controllo delle fonti di distorsione
- Aspetti etici (inclusa la sottomissione al Comitato Etico)
- Aspetti organizzativi: fasi della ricerca, tempi di esecuzione e di completamento
- Protezione dalla frode: mezzi di verifica attivati per evitare la frode
- Riservatezza e proprietà dei dati
- Politiche di pubblicazione e comunicazione dei risultati
- Bibliografia
- Modulo di approvazione del protocollo con le firme e la qualifica di ciascun partecipante
- Allegati

5.c Politiche di pubblicazione e comunicazione dei risultati

La compilazione di un rapporto finale e l'efficace comunicazione dei risultati dello studio sono parte integrante del progetto di ricerca. Le politiche di pubblicazione e la comunicazione dei risultati vanno accuratamente pianificate considerando le diverse tipologie di pubblico da raggiungere attraverso il processo di comunicazione, i diversi mezzi d'informazione disponibili ed utilizzabili, e gli scopi.

La comunicazione dei risultati dello studio deve avvenire dapprima all'interno dello stesso gruppo di ricerca coinvolgendone i diversi attori (enti finanziatori della ricerca, partecipanti allo studio, operatori sanitari coinvolti e ricercatori stessi). La comunicazione ai mezzi di comunicazione di massa deve avvenire soltanto dopo che i risultati siano stati divulgati in un appropriato contesto scientifico, e, possibilmente, riportandone il riferimento. Infatti, la comunicazione dei risultati di uno studio clinico sia esso sperimentale che osservazionale in convegni e congressi scientifici e/o la pubblicazione su riviste scientifiche di provata reputazione, con la conseguente condivisione delle conoscenze acquisite attraverso la ricerca, rappresenta una condizione fondamentale per il progresso medico e scientifico e consente un

dibattito adeguato sui risultati e le conclusioni della ricerca prima che queste vengano divulgate ad un pubblico non specialistico e più ampio.

La SISMEC intende promuovere una discussione interna su questo tema, che arrivi alla definizione di una "Politica SISMEC per la comunicazione di risultati di ricerche epidemiologiche alla stampa non specialistica".

Infine, allo scopo di migliorare la ricerca, in accordo con quanto raccomandato da editori e istituzioni, sarebbe auspicabile che gli studi osservazionali in ambito clinico fossero registrati all'atto della valutazione presso i CE come avviene nella sperimentazione clinica (Osservatorio della Sperimentazione Clinica).

La SISMEC intende mettere a disposizione delle Istituzioni le competenze presenti al suo interno per l'organizzazione e la conduzione di tale registrazione.