



GRASP

APPROFONDIMENTO

Gli studi osservazionali

Paolo Bruzzi, Genova

Studi osservazionali

TUTTI GLI STUDI CLINICI NEI QUALI:

- non si modifica alcun aspetto della pratica clinica corrente
- con l'eccezione di test, esami, ecc., finalizzati all'acquisizione di informazioni necessarie per lo studio, **che non vengono utilizzate per modificare la gestione del paziente**



Validità esterna

GENERALIZZABILITÀ

- applicabilità su vasta scala!
- dimostrazione di una legge (fisica) generale

UTILITÀ DEI RISULTATI: A COSA SERVONO?



Tipi di studi clinici

DISEGNO

Di coorte
Caso-controllo
Case series
Ecologico

CAMPIONAMENTO

Prospettico
Retrospettivo



Tipi di studi osservazionali più frequenti

- Di coorte



PROSPETTICO

RETROSPETTIVO

- Case series
- Caso-controllo
- Ecologico



RETROSPETTIVO



Studi di coorte/case series

▶ **Gruppo di soggetti con una caratteristica:**

- malattia (stadio, istologia, variante molecolare)
- esposizione a terapia
- evento clinico (recidiva, progressione, tossicità)

▶ **Seguiti per valutare l'incidenza di un outcome**

**DISEGNO
DI STUDIO
ACCURATO**



Studio di coorte

**PAZIENTI
OSSERVATI
IN UN CENTRO**



Case series



Studi caso-controllo

- ▶ **Gruppo di soggetti con un outcome (casi)**
(esempio: long term survivor, early relapse, specifica tossicità)
- ▶ **Gruppo di controllo confrontabile senza quell'outcome**
- ▶ **Si valutano le differenze tra i due gruppi per scoprire i determinanti dell'outcome**
(esempio: casi con tossicità, controlli senza tossicità → varianti genetiche presenti solo nei casi?)



Studi ecologici

- ▶ **Gruppi di soggetti classificati in base a criteri collettivi**
(esempio: pazienti italiani vs pazienti inglesi con carcinoma al colon, pazienti diagnosticati in anni diversi)
- ▶ **Si confrontano outcomes “medi”**
(esempio: overall survival a 5 anni dei pazienti italiani rispetto ai pazienti inglesi)
- ▶ **Studi osservazionali solo se vengono raccolti dati individuali ad hoc**
(≠ registri, esempio terapie)



Studi osservazionali

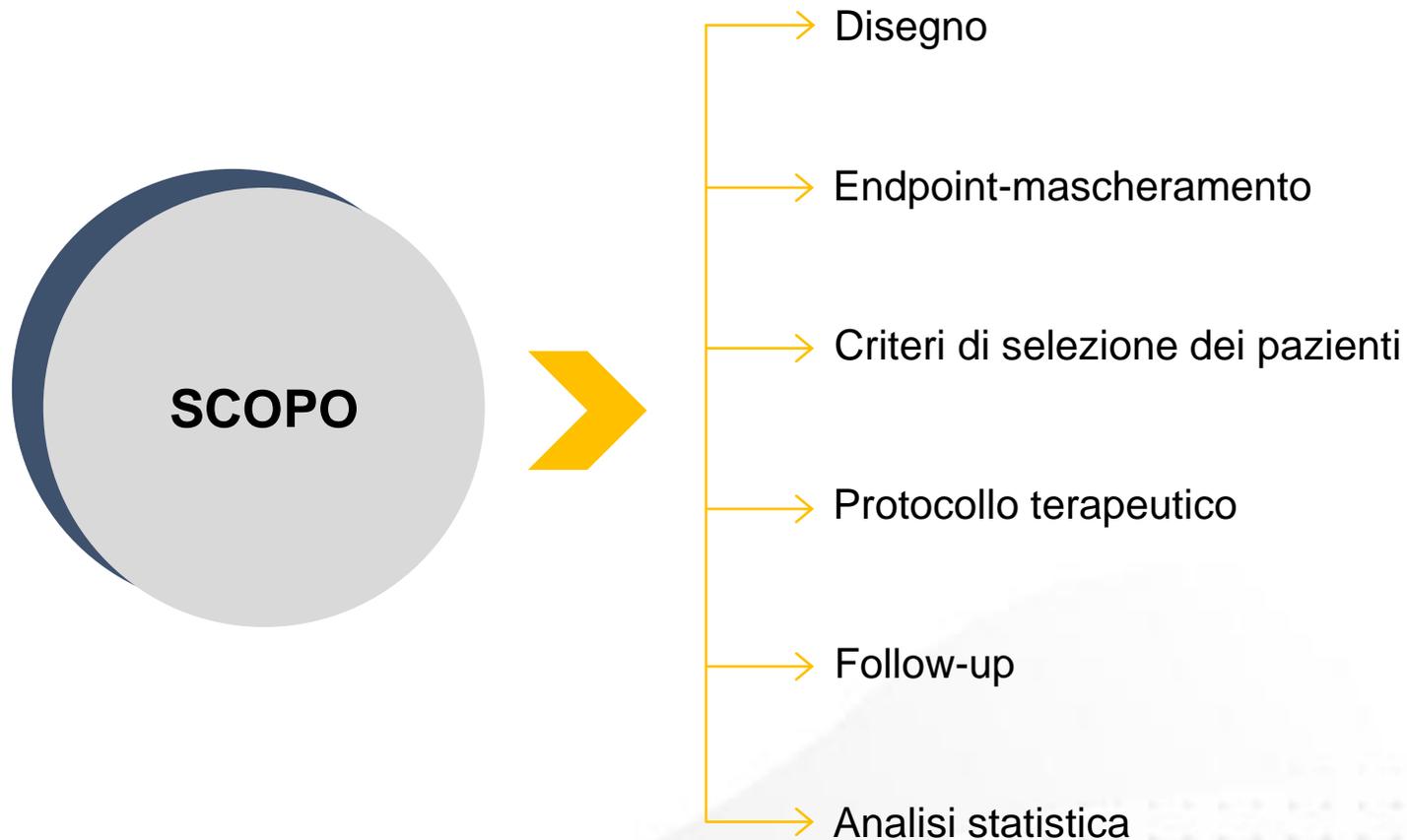
PROBLEMI METODOLOGICI

Dipendono interamente dallo scopo dello studio!



Studi osservazionali: scopo primario

L'aspetto più importante di uno studio è il suo scopo primario



Studi osservazionali: scopi (possibili)

Acquisire (ulteriori) informazioni su:

EFFICACIA

TOSSICITÀ/EVENTI AVVERSI

MODALITÀ DI UTILIZZO

COMPORAMENTI



Studi osservazionali: scopi (possibili)

▶ MODALITÀ DI UTILIZZO E COMPORTAMENTI

- Appropriately prescriptive (uso off-label, tipologia pazienti)
- Tipo prescrizioni (dosi, tempi, durata, associazioni)
- Compliance (in specifiche condizioni di utilizzo, gruppi particolari di pazienti, a lungo termine)
- Altre



Studi osservazionali: scopi (possibili)

MODALITÀ DI UTILIZZO E COMPORTAMENTI

Informazioni su popolazione non selezionata
(nessun gruppo di controllo)



Appropriatezza



Studi osservazionali di appropriatezza

► PROBLEMI METODOLOGICI

- Selection bias
- Assessment
- Confounding



Studi osservazionali e bias

► PROBLEMI METODOLOGICI

- Selection bias
- Assessment
- Confounding



► SCOPO

- Descrizione
- Confronto con letteratura
- Confronti interni



Studi osservazionali: scopi (possibili)

MODALITÀ DI UTILIZZO E COMPORTAMENTI



Pochi studi di qualità accettabile



Studi osservazionali: scopi (possibili)

▶ TOSSICITÀ/EVENTI AVVERSI

- In specifiche condizioni di utilizzo (esempio: non specialisti)
- In (sotto)gruppi particolari di pazienti (esempio: anziani)
- A lungo termine
- Eventi avversi rari, tossicità non valutate (esempio: effetti cognitivi, endocrinologici, ecc.)

AREA DI PRIMARIA IMPORTANZA (FARMACOEPIDEMIOLOGIA)



Studi osservazionali sulla tossicità nella pratica clinica

Real Word

- ▶ **Problematiche metodologiche simili ma non identiche a quelle degli studi di appropriatezza**
- ▶ **Rappresentatività in certi casi meno critica (case report)**
- ▶ **Necessaria raccolta attiva dei dati (dati amministrativi insufficienti)**
- ▶ **Problemi interpretativi (schemi a più farmaci)**
- ▶ **Sistemi di monitoraggio permanente**



Studi osservazionali: scopi (possibili)

▶ EFFICACIA

- In specifiche condizioni di utilizzo (esempio: non specialisti)
- In (sotto)gruppi particolari di pazienti (esempio: anziani);
- A lungo termine
- Altri endpoint (esempio: qualità di vita)



Coordinate per valutare/interpretare i risultati di uno studio

VALIDITÀ INTERNA

Coerenza interna

Plausibilità

Coerenza esterna

VALIDITÀ ESTERNA



Validità interna

Validità statistica, assenza di bias/errore sistematico

RISULTATI=VERITÀ +/- CASO



Validità interna: checklist

- ▶ **Protocollo di ricerca**
- ▶ **Identificazione dello scopo(i) primario(i)**
- ▶ **Disegno di studio**
- ▶ **Procedure di randomizzazione**
- ▶ **Scelta/rilevazione dell'endpoint/mascheramento**
- ▶ **Piano statistico**
- ▶ **Persi al follow-up/non valutati**
- ▶ **Analisi intention-to-treat**

Progetto-comportamenti (Good Clinical Practice)



Validità interna in uno studio osservazionale

- ▶ **Protocollo di ricerca**
- ▶ **Identificazione dello scopo(i) primario(i)**
- ▶ **Disegno di studio**
- ▶ **Procedure di randomizzazione → Selezione dei soggetti**
- ▶ **Scelta/rilevazione dell'endpoint/mascheramento**
- ▶ **Piano statistico**
- ▶ **Persi al follow-up/non valutati**
- ▶ **Analisi intention-to-treat**

Progetto-comportamenti (Good Clinical Practice)



NOTA BENE

Per il sistema GRADE tutti gli studi non randomizzati sono OSSERVAZIONALI e hanno al massimo un livello di evidenza low-very low (incrementabile se l'effetto è molto forte). Non si distingue quindi tra veri studi osservazionali e sperimentazioni pianificate senza gruppo di controllo (ad esempio per motivi etici)



**Lo studio osservazionale prospettico e
il trial randomizzato sono la stessa cosa?**

ASSOLUTAMENTE NO!



Trial vs studi osservazionali

	Studio NR and CT	Studio osservazionale
Scopo	Efficacy?	?
Pazienti	Selezionati	Pratica clinica
Trattamenti	Sperimentale	Pratica clinica
Follow-up	Ad hoc	Pratica clinica
Endpoint	Strumentale/clinico	Clinico
Centri	Specializzati	Generici
Dimensione	Piccola	Grande
Piano statistico	Sì!	No!



NOTA BENE

Observational trial = OSSIMORO



Convinzione diffusa (ma sbagliata)

TRIAL RANDOMIZZATI

EFFICACY

STUDI OSSERVAZIONALI

EFFECTIVENESS



Validità esterna

POSSIBILITÀ DI ESTRAPOLARE/GENERALIZZARE I RISULTATI

APPLICABILITÀ



Convinzione: validità



Validità esterna: determinanti

- **VALIDITÀ INTERNA!**
- Disegno di studio (contrasto)
- Criteri di selezione/caratteristiche dei pazienti
- Tipologia dei centri partecipanti
- Protocollo terapeutico-follow-up
- Endpoint
- Compliance-contaminazione
- Precisione delle stime
- Analisi intention-to-treat



Validità esterna: determinanti

- **VALIDITÀ INTERNA!**

Senza la possibilità di un confronto **statisticamente valido** tra i risultati ottenuti nei pazienti sottoposti al trattamento in studio e quelli osservati in un gruppo di controllo adeguato, **non sono possibili valutazioni di efficacia...**

... a meno di effetti drammatici....

... che si sarebbero già osservati nei trial.



Problemi studi osservazionali (se utilizzati per valutazioni di efficacia)

- ▶ **Selezione dei trattati** (selection bias)
- ▶ **Selezione dei compliers** (immortal time bias, healthy patient bias)
- ▶ **Selezione del gruppo di controllo**
- ▶ **Persi al follow-up**
- ▶ **Rilevazione dell'outcome**



NOTA BENE

Con tecniche statistiche (stratificazione/aggiustamento, propensity score, instrumental variable) è possibile rimuovere l'effetto di differenze:

- in variabili all'inizio del trattamento (baseline)
- misurate accuratamente e in modo simile

Non si può rimuovere la selezione introdotta da:

- fattori confondenti ignoti o non misurati
- fattori successivi (compliance, loss-to-follow-up)



Dati correnti/registri/studi osservazionali/big data

- ▶ Per valutare:
- **efficacia e/o costo-efficacia di interventi**
 - **comparative effectiveness**
 - **qualità dell'assistenza → efficacia**



È possibile valutare l'**EFFICACIA** al di fuori di un trial?



Per valutare l'efficacia di un intervento al di fuori di un trial cosa devo utilizzare?

- ▶ L'esito osservato:
 - **percentuale di risposte/successi?**
 - **overall survival/progression-free survival/relapse-free survival/qualità di vita: cosa sarebbe successo con la terapia standard?**



CONTROLLI STORICI



Controlli storici

- ▶ Non è possibile identificare in periodi e/o centri diversi pazienti a prognosi identica
- ▶ I motivi della variabilità prognostica sono innumerevoli, di difficile identificazione e non quantificabili
- ▶ La prognosi dei pazienti migliora continuamente, **a prescindere dai miglioramenti terapeutici**
- ▶ Le prove di questo errore sono talmente forti e numerose da precludere l'utilizzo dei controlli storici, **se non in presenza di mutamenti prognostici**
IMMEDIATI E RADICALI



NOTA BENE

Per dimostrare l'efficacia di un farmaco **richiediamo** uno studio in cui **a caso** i pazienti lo ricevono o non lo ricevono, e l'**esito è valutato in cieco**.

E poi speriamo di valutare se questa efficacia è diversa:

- a livello complessivo nella routine clinica?
- in pazienti particolari?
- in condizioni particolari di impiego?

Come?

- Con studi in cui il farmaco viene usato arbitrariamente?
- Spesso senza gruppo di controllo?
- Con una valutazione in aperto?



Possibile eccezione: studio di coorte prospettico

- ▶ **Protocollo di studio**
- ▶ **Inclusione in studio dei pazienti «trattati» precede l'inizio della terapia**
- ▶ **Registri terapeutici (es. AIFA, uso compassionevole):**
 - criteri di selezione chiari
 - intention-to-treat possibile
 - follow-up programmato?
- ▶ **Controlli storici/paralleli?**



Validità: classifica

(Nota bene: per valutazioni di efficacia)

SPERIMENTAZIONE CLINICA

- Randomizzata
- Non randomizzata

STUDIO OSSERVAZIONALE

- Di coorte prospettico
- Di coorte retrospettivo
- Caso-controllo
- Ecologico



Conclusioni

- ▶ Fino ad oggi i cosiddetti studi osservazionali sono stati disegnati analizzati e **riportati** con scarsa attenzione, e di conseguenza hanno avuto un impatto sulla pratica clinica inferiore all'atteso
- ▶ Potrebbero essere utilizzati per molti scopi, **anche di grande importanza**, (includere in certi casi valutazioni di effectiveness)
- ▶ Richiedono però una **pianificazione metodologica, statistica e organizzativa molto più accurata di quella attuale, e perfino di quella richiesta in un trial randomizzato**

