

---

Tipi di studi clinici :  
osservazionali, interventistici,  
profit, no-profit, infermieristici

**Elisa Perfetti**

**Coordinatore di  
Ricerca Clinica**



# TIPI DI STUDIO

---

Studi Sperimentali o osservazionali



# Studi Sperimentali o osservazionali

---

**A) OSSERVAZIONALI: fotografia della realtà: il ricercatore osserva il comportamento "naturale" delle variabili**

- Descrittivi: > conoscenza
- Analitici: relazioni fra variabili



**B) SPERIMENTALI il ricercatore interviene «sperimentando un trattamento rispetto a un altro»**

- Controllati - Randomizzati



# TIPI DI STUDIO:

## esposizione come discriminante

---

### SPERIMENTALI ***ESPOSIZIONE ATTIVA***

*Nello studio clinico sperimentale randomizzato l'esposizione è decisa dal ricercatore attraverso l'assegnazione casuale dei trattamenti, il disegno sperimentale e le procedure operative.*

### OSSERVAZIONALI ***ESPOSIZIONE PASSIVA***

*Nello studio osservazionale*

*il ricercatore svolge solo il compito di osservatore e non esercita alcun ruolo.*

*L'esposizione del paziente ad un farmaco/terapia/intervento di cui si vuole studiare l'esito avviene indipendentemente dalla esecuzione dello studio perché è una procedura assegnata nell'ambito della pratica medica di routine*

# Studi osservazionali

---

- § Comportano **raccolta e analisi di dati** inerenti la **patologia** (fattori di rischio, eziopatogenesi, incidenza, prevalenza, morbilità, mortalità), la **metodologia diagnostica** ed i **trattamenti terapeutici** utilizzati routinariamente, escludendo dal protocollo di studio qualsiasi intervento sperimentale, e senza modificare la pratica clinica corrente (selezione dei soggetti, somministrazione di prodotti medicinali, indagini diagnostico-strumentali, follow-up)
- § ***Con o senza farmaci***

# Disegno degli st. osservazionali



- § *studi prospettici*: si parte dall'**esposizione** per valutare **l'esito**: i **soggetti** sono seguiti nel tempo ottenendo sia stime d'incidenza sia relazioni causali.
- § *studi retrospettivi*, si parte invece dall'**esito** per indagare sulla **precedente esposizione** al supposto agente causale.
- § *studi trasversali* : l'osservazione é contemporanea di esposizione ed esito. Sono utili per determinare la **prevalenza** di determinate caratteristiche (per esempio una determinata reazione avversa) nella popolazione degli esposti.



# Esempio di studio osservazionale prospettico

---

Studio multicentrico 'CARTOON': ***Studio sulla tossicità cardiovascolare da Lonsurf***

*(k colon Fase avanzata)*

PI/PROMOTORE: SC ONCOLOGIA ASL BI

Parere CE: 18/12/19

Determina autorizzativa DS: 8/1/20

Inserimento primo paziente: 11/2/20 firma  
consenso informato e inizio terapia 12/2/20

# Esempio ipotetico di studio osservazionale retrospettivo

---

‘CARTOON’: *Studio sulla tossicità cardiovascolare da Lonsurf (settembre 2021)*

PI/PROMOTORE: SC ONCOLOGIA ASL BI

Parere CE: 18/10/21

Determina autorizzativa DS: 28/10/21

Inserimento primo paziente: 1/11/21 firma consenso

COORTE DI PAZIENTI che hanno fatto la terapia in precedenza: ad es. tra il 2018 e il 2020



# Studi osservazionali : riferimenti normativi

---

Fanno riferimento alla

**determinazione AIFA 20/3/2008:**

linee guida per classificazione e la conduzione di s.o.

## Studi osservazionali con farmaco

---

E' richiesta la notifica ad AIFA del protocollo per l'inserimento nel registro nazionale degli studi osservazionali

**info\_rso@aifa.gov.it**

- Visibilità
- Pubblicazione
- Facili
- Fornisce ipotesi di lavoro per un successivo trial sperimentale



- Efficacia?
- Impatto?



- Uno studio osservazionale non risponde a quesiti in maniera definitiva

# Significato degli st.osservazionali

## 1. studi di ricerca sanitaria

---

- misura dei bisogni di salute: epidemiologia descrittiva delle malattie,
- valutazione della qualità delle cure: ricerca di esito,
- valutazione dei processi decisionali sanitari;

## 2. studi di farmaco - utilizzazione

# ANALISI del DATO = STATISTICA EPIDEMIOLOGICA

---

Le principali tecniche statistiche che si applicano agli studi osservazionali riguardano:

- le misure di frequenza (calcolo dei tassi di incidenza e di prevalenza ....)
- i controlli di validità (identificazione e controllo dei bias),
- la valutazione degli effetti in caso di confronti (rischio assoluto, rischio relativo, ecc.).

# Studi osservazionali con farmaco: dichiarazione di osservazionalità

devono essere rispettate 4 condizioni

---

- ❑ Il farmaco deve essere prescritto secondo indicazioni d'uso AIC (autorizzazione all'immissione in commercio)
- ❑ La prescrizione del farmaco deve essere parte della normale pratica clinica
- ❑ *la decisione di prescrivere il medicinale è del tutto indipendente da quella di includere il paziente nello studio*
- ❑ *Le procedure diagnostiche e valutative devono essere quelle della pratica clinica corrente*

# Studi randomizzati controllati (RCTs)

---

- ❓ Sono gli studi sperimentali considerati il “**gold standard**” per la valutazione dei trattamenti, grazie al loro disegno formulato in modo da minimizzare i bias rispetto ad altri disegni
- ❓ Negli RCT i membri del campione sono assegnati in modo **randomizzato** ai due gruppi: ciò consente di costituire due gruppi in cui i fattori prognostici, sia noti che non, sono equamente distribuiti, e che quindi sono **identici ad eccezione del trattamento sperimentato**

# Studi randomizzati controllati (RCTs)

---

- ❖ Elemento chiave dell'evidence-based
- ❖ Il metodo più valido per valutare l'effetto degli interventi sanitari (determinazione nesso causale trattamento-effetto)
- ❖ Migliaia condotti ogni anno nel mondo
- ❖ Rischiosi e costosi
- ❖ processi di pianificazione ed esecuzione impegnativi ed onerosi in termini di tempo oltre che a livello economico

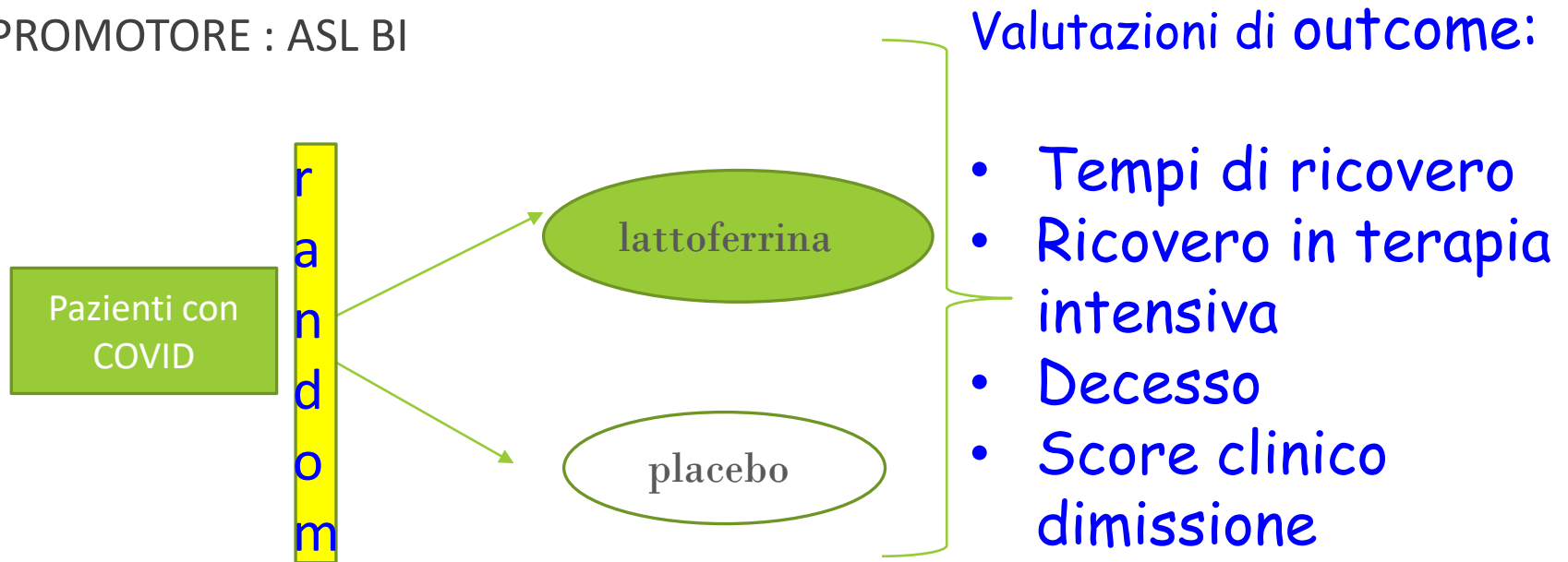


# Esempio Studio randomizzato controllato

prodotto nutrizionale

studio "LAC" : Lattoferrina nel trattamento dell'infezione Acuta da COVID-19 in pazienti ospedalizzati: studio multicentrico in doppio cieco randomizzato controllato con placebo

PROMOTORE : ASL BI



# TIPI DI STUDIO: PROFIT o NO PROFIT?

## promotore come discriminante

---

Promotore è un individuo, una società, un'istituzione o un'organizzazione che sotto la propria responsabilità inizia gestisce e/o finanzia uno studio

Promotore  $\neq$  Sponsor

## PROFIT

*Il promotore è un'azienda privata, ad esempio un'azienda farmaceutica*

## NO PROFIT

*Il promotore è un ente o istituzione pubblica (ASL, Ist. Ricerca, Onlus, Gruppo collaborativo, uno o più sperimentatori....)*

# Studi NO PROFIT o studi spontanei

---

## Promotore no profit

Il Promotore è una struttura o ente o istituzione pubblica o ad essa equiparata o fondazione o ente morale, di ricerca e/o sanitaria o associazione/società scientifica o di ricerca non a fini di lucro o Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico o persona dipendente da queste strutture e che svolga il ruolo di promotore nell'ambito dei suoi compiti istituzionali

# Esempio di studio no profit

---

**Titolo: «Fil-FOLL12» Studio multicentrico, randomizzato di fase III per valutare l'efficacia di una strategia di mantenimento modulata sulla base della risposta al trattamento di induzione con chemio immunoterapia standard in pazienti con Linfoma Follicolare in stadio avanzato.**

***Promotore:***

FIL



# Studi NO PROFIT o studi spontanei

## ‘ COSTO ZERO’:

- Non sono previsti contratti né compensi per gli sperimentatori
- Farmaci forniti gratuitamente
- Non ci sono spese aggiuntive per il SSN

## ‘COSTO diverso da ZERO’:

- Eventuali costi vanno coperti con fondi ‘ad hoc’ (possono gravare sulla struttura sanitaria competente nei limiti delle sue risorse e nel rispetto della programmazione economica)
- Eventuali supporti provenienti da terzi/privati (da dichiarare) non devono costituire alcun diritto di proprietà dei dati

# Studi NO PROFIT o studi spontanei

---

(DM 17 dicembre 2004) sperimentazioni cliniche dei medicinali che non hanno finalità di lucro ma sono finalizzate al miglioramento della pratica clinica e come tali sono parte integrante dell'assistenza sanitaria .

## REQUISITI:

- Promotore no profit
- Promotore non è proprietario di brevetto o AIC del farmaco
- La proprietà del dato è del p. che si impegna alla pubblicazione dei risultati (indipendentemente dagli esiti)
- La sperimentazione non è finalizzata allo sviluppo industriale del farmaco.
- Valutazione di eventuali costi della sperimentazione

# Esempio particolare: STUDIO SOFT IBCSG 24-02/BIG 02-02

---

*Uno studio di fase III PER VALUTARE IL RUOLO DELLA SOPPRESSIONE DELLA FUNZIONE OVARICA E DELL'EXEMESTANE NELLA TERAPIA ADIUVANTE DEL CARCINOMA MAMMARIO ENDOCRINO RESPONSIVO IN DONNE IN PREMENOPAUSA*

- Braccio A: Tamoxifen per 5 anni;
- Braccio B: Soppressione dell'attività ovarica e tamoxifen per 5 anni;
- Braccio C: Soppressione dell'attività ovarica ed exemestane per 5 anni.

Promotore: IBCSG Gruppo internazionale di ricerca sul tumore alla mammella (BERNA)

Titolo: **STUDIO SOFT**

REQUISITI 'no profit' rispettati?

---

- Promotore no profit
- Promotore non è proprietario di brevetto
- La proprietà del dato è del promotore che si impegna alla pubblicazione dei risultati (indipendentemente dagli esiti)
- Non sono previsti costi per il SSN ma è previsto il grant per gli sperimentatori



# STUDIO PROFIT o NO PROFIT?

---

*Il promotore è un ente o istituzione pubblica*

*(ASL, Ist. Ricerca, Onlus, Gruppo collaborativo, uno o più sperimentatori....)*

Titolo: **STUDIO SOFT**

REQUISITI 'no profit' rispettati?

---

- **Promotore no profit = STUDIO NO PROFIT**

- poiché previsto il grant per gli sperimentatori lo studio non gode dei benefici previsti dal DM 17dicembre04 e pertanto il rilascio dei pareri del comitato etico centrale e dei comitati etici dei centri satelliti non sono gratis

# Esempio di studio infermieristico

---

Titolo: «PORT» : ***studio osservazionale, prospettico, multicentrico per valutare gli effetti di alcune modalita' di gestione del dispositivo medico totalmente impiantato, port, sull'incidenza di infezioni o altre complicanze nei pazienti oncologici***

***Promotore:***

Oncologia ASL BI + Università Firenze

# Studi infermieristici sperimentali

---

Titolo: «SOFISEP» :

Studio clinico randomizzato multicentrico aperto per la valutazione dell'efficacia del 'lock' dei cateteri venosi centrali totalmente impiantabili con soluzione fisiologica verso soluzione eparinata

Comitato Promotore: BI + FI

obiettivo principale: valutare l'incidenza delle occlusioni del port in relazione al tipo di lavaggio eseguito.

# Studi infermieristici sperimentali

---

INTENTO: **“*Intentional Rounding* in Medicina Interna: uno studio randomizzato, nazionale multicentrico”**

Collaborazione tra Promotore e

Università Piem.Orientale/ Medicina/

Direzioni Prof. sanitarie

obiettivo principale: **valutare l'impatto**

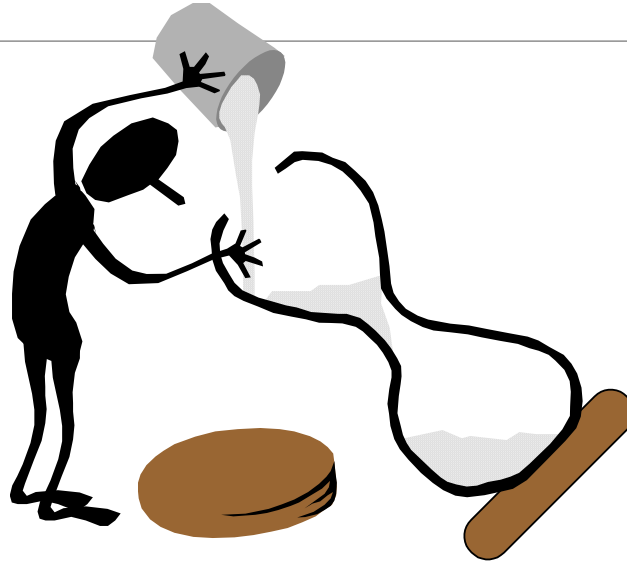
**dell’*Intentional Rounding***

**nella pratica assistenziale**



# le conclusioni

---



la PROGETTAZIONE di CLINICAL TRIALS  
richiede TEMPO

ma è alla nostra portata

# Esempio di studio

---

Titolo: «APOTE» Analgesia POstoperatoria con Targin (oxycodone/naloxone) dopo Emorroidectomia

Promotore: Anestesia + Chirurgia ASL BI

# FLOW CHART

	intervento T0	visita chirurgica T1	fine osservazione T2
	in corso di ricovero	Ambulatorio chirurgia	Ambulatorio Chirurgia o anestes.
Valutazione criteri inclusione/esclusione Consenso informato	X		
Terapia analgesica : posologia ed eventuali variazioni	X	X	X
questionari per il paziente (BRIEF PAIN INVENTORY -BPI) BFI- PGCI	Istruzioni sulla compilazione	Verifica corretta compilazione	Verifica completezza



# Studi osservazionali particolari

---

## § *Studi Osservazionali con Procedure Diagnostiche Aggiuntive :*

Gli studi osservazionali sono anche definiti come

**“non interventistici”**, in contrapposizione agli studi clinico-terapeutici sperimentali.

Quando si inseriscono nel corso di uno studio osservazionale indagini volte esclusivamente a migliorare la valutazione dell'esito senza interferire sull'esposizione si è talvolta parlato di studi osservazionali interventistici. Si tratta di una terminologia ambigua e contraddittoria. E' piuttosto preferibile parlare, di studi osservazionali “con procedure diagnostiche aggiuntive”.