

SLIDE 1

La mia riflessione critica sul ruolo del biostatistico nei comitati etici

SLIDE 2

Ovviamente si basa sulle mie esperienze;

La prima al CE di Niguarda dal 2001 come biostatistico, poi come vicepresidente e poi come presidente in accordo alla normativa sull'indipendenza dall'Ente del presidente del CE.

SLIDE 3

E' prassi che il biostatistico del CE degli Spedali Civili di Brescia sia il cattedratico di statistica medica. Chiamato a Brescia nel 2005, sono stato "ignorato" da tale CE in quanto il ruolo era formalmente coperto.

SLIDE 4

Poi preso atto "formalmente" della mia esistenza almeno come membro del Comitato per la cura e l'utilizzo degli animali nel marzo 2006,

SLIDE 5

sono arrivato in settembre in un CE che per quasi due anni si è riunito senza la costante presenza del biostatistico che la presenza di clinici universitari esperti poteva anche non rendere assolutamente necessaria.

Chiaramente le mie riflessioni sono comprese in questo range per cui io potrei anche finire qui e lasciare a voi i relativi commenti.....

SLIDE 6: Innanzitutto, chi è il "Biostatistico" che il DM del marzo 98 di istituzione dei Comitati Etici ed il

SLIDE 7: DM del maggio 2006 considerano un componente obbligatorio ?

SLIDE 8: Una commissione di autorevoli membri di varie società col contributo di ulteriori esperti

SLIDE 9: dopo averlo considerato una figura poco definita. lo configura come un professionista qualificato per progettare, gestire, analizzare ed interpretare studi sperimentali ed osservazionali ecc.

SLIDE 10: qualifiche che, unitamente ai principi di bioetica sono presenti sia pure ad un diverso livello di conoscenza (base, avanzato e di sviluppo) alle figure dell'epidemiologo e dell'igienista sia nel contesto della metodologia epidemiologica clinica

SLIDE 11: che della biostatistica e, ovviamente, anche nella loro pratica.

Consegue che queste figure potrebbero essere riconosciute idonee al "ruolo di biostatistico" nei CE la cui composizione

SLIDE 12: deve, secondo il DM del marzo 98, globalmente garantire le qualifiche e l'esperienza necessarie a valutare gli aspetti etici e scientifico/metodologici degli studi proposti; si puntualizza inoltre che i clinici ed il biostatistico devono avere una documentata esperienza e conoscenze delle sperimentazioni controllate e randomizzate.

SLIDE 13: il DM del maggio 2006 ribadisce la collegialità, sostituendo il "globalmente" con la frase: "i componenti dei comitati etici debbono avere una documentata conoscenza e / o esperienza nelle sperimentazioni cliniche dei medicinali e nelle altre materie di competenza del comitato etico"

SLIDE 14: che quindi, non sono più richieste specificamente al clinico ed al biostatistico.

Si conclude che il "biostatistico, esperto di una specifica disciplina, si trova ad operare collegialmente assieme ad altri esperti in un contesto di conoscenza e/o esperienza equidistribuita, almeno nell'attesa.

SLIDE 15: l'ambito in cui il Biostatistico è chiamato ad operare in Italia è estremamente diversificato con 271 CE di cui il 50% valuta il 62% delle sperimentazioni analizzate nel periodo 2000-2007 ed i primi 100 raggiungono l'81.3%, cosa che porta ad auspicare una migliore allocazione di risorse.

La numerosità è estremamente disomogenea con 61 CE della Lombardia e 1 CE dell'Umbria e della Val d'Aosta; si può pensare che il numero di CE per regione sia proporzionale al numero di Sperimentazioni Cliniche esaminate; ma allora risulta strano come in Lombardia ci vogliano 61 CE per analizzarne 2943, mentre in Emilia Romagna per 2011 ne bastino solo 9 e così via.

SLIDE 16: tra l'altro, tale numero ci mette in cattiva luce anche in Europa dove su 1098 CE, l'Italia ne apporta ben un quarto. Solo Spagna, Gran Bretagna e Bulgaria superano i 100, contro i 40 - 50 della Germania e della Francia. NOTA E.C.R.I.N. European Clinical Research Infrastructures Network

SLIDE 17: si consideri, inoltre, che 80 CE (29.5%) in 8 anni non hanno mai emesso un Parere Unico, che 75 CE con meno di 3 pareri in media all'anno hanno dato 31 pareri unici di cui ben 21 sono stati emessi da CE di rilevanti centri. L'importante aspetto che non deve essere assolutamente sottovalutato è che si cerchino proprio questi CE per far emettere dei Pareri Unici abbastanza "compiacenti", anche se stento a credere che ciò sia ancora possibile dopo il recente DM del 21 dicembre 2007. Comunque è lecito chiedersi a che cosa servono 57 CE che hanno emesso zero pareri unici e meno di 23 pareri in 8 anni?

SLIDE 18: La possibilità di svolgere il proprio ruolo da parte dei 293 biostatistici a cui si aggiungono 5 "epidemiologi" ed 1 "statistico", anche se purtroppo non è possibile arrivare al numero di persone distinte, non può che dipendere anche dal carico lavorativo: un conto è trovarsi ogni mese con 20 pareri all'OdG di cui uno anche Unico ed un altro è trovarsi ogni 3-4 mesi con 3-4 accettazioni o no di un parere unico emesso da altri.

Considerando che più biostatistici siano membri di più CE, e ponendo a 150 le figure distinte, che 985 sperimentazioni cliniche nel periodo 2000-2007 sono state monocentriche e 4109 multicentriche (con 10-20 centri ciascuna), si potrebbe stimare ca. 4 - 6 SC a riunione di CE a cui si aggiungono gli studi osservazionali, gli emendamenti e quant'altro.

Comunque, mi sembra che l'immagine di un "biostatistico" che abbia il problema di come impiegare il tempo e quindi possa mettersi ad esaminare riga per riga tutto il materiale inerente allo studio sia assolutamente immaginaria. Per quanto mi riguarda, con le 71 SC No-profit al CE di Brescia (al 18° posto nella graduatoria italiana) e le 66 al CE di Niguarda (al 22° posto nella graduatoria italiana) con un totale di 137 è come se lavorassi al CE che occupa il quinto posto per le sperimentazione cliniche no-profit.

Poi, per quanto riguarda le SC profit con le 417 al CE di Brescia (al 19° posto nella graduatoria italiana) e le 404 al CE di Niguarda (al 20° posto nella graduatoria italiana) con un totale di 821 è come se lavorassi al CE che occupa il secondo posto per le sperimentazione cliniche profit.

SLIDE 19: Considerando l'attività del CE, anche alla luce degli aspetti normativi identifichiamo gli studi sperimentali, quelli osservazionali e gli emendamenti.

Tralasciamo senz'altro gli studi per l'"expanded access" (accesso a farmaco in sperimentazione anche al di fuori purchè nell'ambito delle stesse indicazioni terapeutiche considerate dalle sperimentazioni) a pazienti senza altre possibilità terapeutiche che non presentano valenze metodologiche, ma piuttosto importanti ripercussioni etiche e poi gli studi sui device che hanno una complessa normativa per la richiesta di marchio CEE ma i cui aspetti metodologici sono sovrapponibili a quelli sperimentali con i farmaci.

SLIDE 20:

considerando anche gli altri compiti, ricordo l'esame delle SUSARs per cui si dovrebbe avere quanto prima una disposizione a livello europeo, complicata per un CE sia dal punto di vista clinico (sono necessarie specifiche competenze cliniche per giudicare la relazione di un evento avverso in determinate condizioni patologiche) ed anche resa impossibile da interpretare in quanto il CE non conosce il numero di pazienti a cui il farmaco in sperimentazione è stato somministrato.

Un ruolo che ho effettuato in prima persona è stato proprio quello di informare dell'inutilità di un paio d'ore a seduta passate a sentire giaculatorie di diarree, vomiti, fino a morti incluse. Il risultato è di aver fatto introdurre una diversa modalità operativa non so se per convinzione o per il fatto che temevano di doversi sorbire un'altra giaculatoria di tipo statistico !

Il biostatistico ha come tutti gli altri componenti "esperti" il ruolo di formazione fin dall'interno del CE in cui opera.

SLIDE 21: per gli studi osservazionali per cui la normativa attuale non stravolge la prassi esistente, stresserei al Biostatistico l'importanza di verificare che studi osservazionali prospettici con farmaci siano effettivamente tali, la validità della loro effettuazione, riconosciuta dalla normativa solo in specifici e limitati contesti, la correttezza metodologica dell'impostazione e dell'analisi in modo che i risultati non possano dare adito a interpretazioni e conseguenti pubblicazioni più o meno distorte. Sono tutti aspetti di estrema rilevanza che talvolta risultano particolarmente problematici.

Inoltre, si ricorda che una formale approvazione da parte del CE è richiesta solo per gli studi osservazionale prospettici (con farmaci: paragrafo 10, pag. 71. punto non più ripreso nella Tabella 1 nella pagina seguente: studi di coorte prospettici e basta).

SLIDE 22: Per gli studi sperimentali, il DM Clinical Trial Application (CTA), entrato in vigore nello scorso luglio, prevede una serie di modalità: (A) per la richiesta del parere al CE, (B) per il CE di esprimere il parere unico, di accettare o no un parere unico e di esprimere parere sugli emendamenti sostanziali che comportano nuovi modelli operativi che influiscono sul ruolo del Biostatistico nel CE.

SLIDE 23: considerando gli studi sperimentali, considererei il caso dell'emissione del parere unico che costituisce senz'altro l'aspetto più rilevante e problematico. Ricordo che per studi no-profit il Biostatistico del Ce potrebbe essere anche chiamato in causa per consulenza o come partecipante allo studio almeno per quanto attiene alla pianificazione dello stesso.

Suggerirei caldamente che il Biostatistico del CE si limiti, se possibile, a svolgere il ruolo di "consulente" neutrale come mi è successo anche recentemente per una serie di studi spontanei miranti alla valutazione di una particolare tomografo in modo da evitare anche un conflitto di interessi.

SLIDE 24: prendendo il modello operativo di rilascio di un parere unico, cosa che comporta la compilazione dell'appendice 6 del recente CTA, possiamo notare che tutte le tappe della valutazione di un protocollo sono state appropriatamente individuate: dalla valutazione della rilevanza clinica del quesito sperimentale, dell'appropriatezza etico-scientifica e metodologica, dell'eticità della ricerca fino alla fattibilità e gli aspetti economici, legali ed assicurativi.

Il ruolo del Biostatistico diventa quello di concorrere a rispondere appropriatamente ai vari punti apportandovi il proprio critico contributo.

Come per i restanti componenti "esperti" del CE la sfida attuale è quella di non perdere in questa fase la collegialità del giudizio.

E' evidente che il parere di qualche componente avrà peso maggiore o minore a seconda dell'aspetto considerato, ma la compilazione non deve diventare un processo che possa essere effettuato anche "a distanza" mediante un giro di e-mail con i relativi moduli allegati

in cui ciascuno mette le crocette dove la propria competenza è chiamata in causa in modo specifico. Anche se una simile procedura potrebbe essere senz'altro "comoda".

E' essenziale che la compilazione costituisca anche un momento formativo in modo che possa essere effettivamente condivisa. Poi potrà essere effettuata anche in assenza di competenze specifiche.

Inoltre, in questa iniziale fase di applicazione del CTA, è importante che si arrivi ad una ottimizzazione del processo mediante una fattiva interazione sia tra i componenti del CE che tra i CE e l'autorità referente.

SLIDE 25: il CE deve valutare i dati di qualità del medicinale sperimentale ed i dati di farmacologia non clinica e tossicologica.

Per quanto riguarda i dati clinici, si deve rispondere se esistono presupposti solidi per avviare lo studio.

SLIDE 26: e questo non è certo un punto facile. A questo proposito particolarmente esemplificativo è il caso dello studio TARGET illustrato da Marubini e collaboratori in una nota statistica sul Giornale Italiano di Cardiologia nel 2006.

Si legge che questo studio era stato pianificato per dimostrare la non inferiorità di Tirofiban rispetto a Abciximab.

SLIDE 27: che l'arruolamento dei pazienti iniziò nel dicembre del 1999

SLIDE 28: e dalla tabella 1 si nota dagli studi conclusi ben prima la fine del 1999 che la differenza stimata tra Abciximab e Placebo (in valore assoluto) andava da 0.030 a 0.051 con 0.044 per la loro metaanalisi.

Poi si noti che la soglia di non-inferiorità era stata fissata al 50% di tale differenza che Marubini e coll. pongono a 0.022 considerando la metaanalisi;

Infine dalla figura 3, si nota, sulla base del risultato dello studio RESTORE (tra Tirofiban e Placebo), che la probabilità di poter superare tale soglia era solo dello 0.14.

Considerando che la base doveva essere lo 0.049 della sperimentazione EPISTENT come affermano gli autori dello studio, la probabilità di superare 0.0245 sarebbe stata ancora minore, ca. 0.11.

Risulta quindi che la sperimentazione TARGET non doveva essere effettuata e quindi non approvata dai rispettivi CE, cosa che avrebbe evitato circa 36 eventi occorsi nei 2398 pazienti trattati col Tirofiban.

SLIDE 29: Una serie di punti particolarmente rilevanti per l'aspetto metodologico sono riportati a livello del Protocollo; la pertinenza del disegno dello studio di competenza del clinico e del biostatistico.

SLIDE 30: così come l'adeguatezza dei metodi per rilevare la misura di esito primaria.

Il calcolo della dimensione campionaria è di competenza precipua del Biostatistico, ma chiaramente delle indicazioni per avere un'idea, sia pure approssimata, dell'adeguatezza di tale calcolo possono essere portate a conoscenza dei componenti del CE con una certa propensione matematica....

Attualmente, direi che per le sperimentazioni sponsorizzate, usualmente supportate da valide competenze statistiche, i calcoli sono corretti in quanto effettuati da software appositi. Piuttosto, può essere il biostatistico del CE a non disporre di tali software o delle loro versioni aggiornate, stante i costi. Infatti, mi piacerebbe proprio vedere come se la cava senza un software apposito il biostatistico che volesse verificare i conti per un disegno sequenziale con un certo tipo di alfa spending function o per uno studio con contrasti multipli secondo procedure step-up o step-down.

A tale proposito si potrebbe auspicare che la SISMEC rendesse disponibile ai vari biostatistici dei CE, mediante un forum o qualcosa di simile sul Web, la possibilità di

verificare tali calcoli, unitamente alla possibilità di un supporto per problematiche statistiche talvolta assolutamente non facili.

Comunque, il punto fondamentale per il calcolo della dimensione campionaria è l'appropriatezza della stima della differenza clinicamente rilevante unitamente alla sua variabilità.

Qui c'è un errore in quanto la differenza non è "significativa" ma clinicamente rilevante e questo "significativa" deve essere corretto il più rapidamente possibile (basta nella versione elettronica, con una nota ai CE) in quanto fa sì che il clinico tenda a considerare immediatamente questa problematica come un "qualcosa di competenza dello statistico", mentre è proprio di sua competenza; questo poi fa sì che anche il punto successivo sulla differenza considerata non rilevante sia ritenuto di appannaggio del biostatistico.

Può essere particolarmente impegnativo rispondere se il protocollo è conforme alle linee guida EMEA in materia; ricordo che vi sono molti documenti relativi alla sperimentazione clinica in varie patologie che dovrebbero essere consultati e questo è un compito anche del Biostatistico.

Sono sostanzialmente raccomandazioni su aspetti di metodologia della sperimentazione clinica sia di tipo clinico (dai criteri di inclusione ed esclusione ai trattamenti di confronto e le posologie dei farmaci, ecc.) che metodologico (criteri per misurare la risposta clinica, il tipo di disegno, ecc.). Usualmente indicazioni di tipo statistico, tipo i metodi statistici da utilizzare, non sono considerati.

SLIDE 31: il ruolo critico del biostatistico appare al punto: il piano statistico di analisi dei dati è coerente rispetto agli obiettivi. Ricordo che la ICH E9 accetta che un completo statistical analysis plan sia stilato prima di aprire il codice di randomizzazione una volta ottenuto il cosiddetto "validated data file". Ciò potrebbe anche gestire in modo ottimale la particolare situazione di missing data emersa nello studio.

Ora, si può essere "genericamente" propensi a ritenere che un piano di analisi statistica formulato da biostatistici di un'industria internazionale che poi devono fare i conti con l'FDA sia assolutamente corretto; però io non me la sento proprio di dichiararlo specificamente senza aver avuto la possibilità di leggerne i dettagli.

SLIDE 32: il ruolo critico del biostatistico appare poi a segnalare che non sono stati considerati gli studi di "switching from superiority to non-inferiority" che sono da considerarsi come un modello già acquisito.

SLIDE 33 e SLIDE 34: la valutazione del rischio ed il rapporto beneficio / rischio, argomento anche di un recente reflection paper dell'EMA, può comportare complessi modelli decisionali che forse sono applicabili in fase di richiesta di autorizzazione di un farmaco (alla fine di tutti gli studi di fase III) e non nei confronti di un unico studio.

La valutazione per il protocollo del primo studio di fase III è senz'altro abbastanza problematica ed è usualmente affrontata in termini qualitativi basati sull'esperienza dei ricercatori. Comunque, la correttezza di eventuali calcoli presenti nella investigator's brochure deve essere verificata.

SLIDE 35: seguono poi gli aspetti relativi all'informazione dei soggetti e procedure per il consenso informato,

SLIDE 36: gli aspetti economici del contratto e dell'assicurazione e dell'idoneità degli sperimentatori e delle strutture e della trasparenza sui risultati.
che comportano l'applicazione di conoscenze acquisite per il ruolo di biostatistico del CE.

SLIDE 37: si deve ricordare ancora che gli studi seamless già considerati a livello regolatorio, non sono contemplati dall'Osservatorio e dal recente CTA

SLIDE 38: per cui in fase di inserimento del protocollo, in questo caso di tipo 1b/2 è possibile solo inserirlo come uno studio di fase 2.

SLIDE 39: arriviamo poi ai disegni adattivi, anch'essi riconosciuti ormai dall'autorità,

SLIDE 40: che sono di fatto ampiamente presenti come un "post-hoc mediante i numerosissimi emendamenti ai vari studi e che, secondo me, non hanno un'adeguata gestione in accordo al recente CTA; anzi si ha quasi l'impressione che sia stata allestita una modalità di gestione con la relativa modulistica per la loro approvazione quasi automatica.

SLIDE 41: Chang nel suo libro sugli Adaptive Design riprende un Pink Sheet del 2006 della FDA per cui le industrie che intendono effettuare una sperimentazione clinica secondo un disegno adattivo dovrebbero cominciare ad interagire con l'FDA almeno un anno prima.

Il problema è che in Italia ed in Europa si dovrebbe avere figure di indipendenti Biostatistici (quello del centro coordinatore, da un elenco di esperti avallato dall'osservatorio o dall'AIFA ?) con cui discutere gli adattamenti dello studio.

SLIDE 42: il ruolo del Biostatistico si esaurisce nella valutazione degli studi che devono essere effettuati sia pure con realistici dubbi sulla possibilità di farvi fronte o deve andare oltre a porsi il problema di come poi saranno pubblicati tali studi ?.

SLIDE 43: lo studio PROGRESS è stato considerato da me e Marubini in quanto questo studio costituisce anche un esempio di conflitto di interessi.

SLIDE 44: Questo studio aveva lo scopo di prevenire la recidiva di stroke; In breve, dopo un run in di 4 settimane i pazienti erano randomizzati al trattamento attivo costituito da pirendopril e un diuretico se non c'erano controindicazioni al trattamento col diuretico verso i rispettivi due placebi o al solo perindopril verso il rispettivo placebo. Si costituiva una sorta di "flexible regimen" con una scarsa chiarezza sulle sue modalità.

SLIDE 45: la "Figure 1" permette di vedere come dei 3051 pazienti randomizzati al trattamento attivo, 1770 siano stati trattati con la terapia combinata e 1281 solo con il pirendopril.

SLIDE 46: si nota dalla "Figure 5" che la combinazione delle terapie induce una riduzione statisticamente significata della recidiva di stroke e di eventi cardiovascolari maggiori, mentre la terapia col solo perindopril non risulta essere più efficace del placebo.

SLIDE 47: Ciononostante, gli autori concludono che il trattamento con la terapia combinata dovrebbe essere considerato come routinario per pazienti con una storia di stroke o di attacco ischemico transitorio, indipendentemente dal loro livello pressorio.

SLIDE 48: Questo studio ha suscitato una grossa risonanza che però dopo più di 35 pubblicazioni associate non riesce a dare il messaggio corretto al lettore che chiaramente il pirendopril non è da solo protettivo della recidiva di stroke.

SLIDE 49: Avevamo concluso sollecitando una particolare attenzione nel caso di sperimentazioni cliniche con disegni non assolutamente lineari o che suscitassero qualche perplessità.

Convegno

“Biostatistica per la ricerca e la pratica clinica”

Riflessione critica sul contributo del biostatistico nei comitati etici

Bruno Mario CESANA
Prof. Ass. di Statistica Medica
Università di Brescia



Presidente del C.E.- AO Niguarda Ca' Granda – Milano
Biostatistico del C.E. - P.O. Spedali Civili di Brescia

C.E. AO Ospedale Niguarda Ca' Granda - Milano

Dal 5 / 11 / 2001; dal 2004 vicepresidente; dal 7/ 2005 Presidente, dal 19 / 01 / 2007 Presidente (riconfermato)



C.E. P.O. Spedali Civili di Brescia

Dal 20 / 09 / 2006; (01 / 03 / 2005 chiamato come Prof. Ass. MED 01)



C.E. per la Sperimentazione Animale dell'Università degli Studi di Brescia

  Università degli Studi di Brescia - Facoltà di Medicina e Chirurgia
Consiglio di Facoltà

Estratto verbale n.4 del 29.03.2006

SEDUTA PLENARIA
8. COMITATO PER LA CURA E L'UTILIZZO DEGLI ANIMALI - REGOLAMENTO

Il Consiglio di Facoltà,

- richiamata la delibera dello stesso Consiglio della seduta del 25 gennaio 2006 con cui è stato istituito il "Comitato per la Cura e l'Utilizzo degli Animali" dell'Università degli Studi di Brescia e sono stati incaricati i Professori Spano, Cocchi e Caroli di elaborare lo statuto, proporre la composizione e curare quanto necessario per renderlo operativo;
- vista la proposta pervenuta un data 15 marzo 2006 dai Professori Spano, Cocchi e Caroli circa il Regolamento del Comitato e la sua Composizione;
- valutata positivamente la proposta pervenuta;

a voti unanimi

approva

il Regolamento del Comitato per la Cura e l'Utilizzo degli Animali riportato di seguito e, in base a tale regolamento, nomina i seguenti componenti:

Prof. PierFranco Spano: responsabile dello Stabulario;

Dr.ssa Boschetti Carla (titolare), **Dr.ssa Scutra Patrizia** (sostituta): veterinari dello Stabulario;

Professori Anna Caroli, Daniela Cocchi, Fabio Facchetti: esperti nell'utilizzo di animali per fini scientifici;

→ **Prof. Bruno Cesana:** esperto in materie scientifico-tecnologiche che non utilizza tecniche animali.

Il Segretario
F.to Prof. Alessandro Padovani

Il Preside
F.to Prof. Luigi Caimi

ALLEGATO 2

Composizione del Comitato

Il Consiglio di Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Brescia in data 29.03.2006 ha nominato componenti del Comitato per la Cura e l'Utilizzo degli Animali:

Presidente

Prof. PierFranco Spano, Responsabile dello Stabulario.

Veterinari dello Stabulario:

Dr.ssa Boschetti Carla (titolare) e Dr.ssa Scutra Patrizia (sostituta)

Esperti in sperimentazione animale e nell'utilizzo di animali per fini scientifici:

Prof. Daniela Cocchi,

Prof. Anna Caroli,

Prof. Fabio Facchetti

Esperto di metodologia della ricerca scientifica e non utilizzatore di tecniche sperimentali sugli animali.

Prof. Bruno Mario Cesana

V. OMISSIS CONSIGLIO DI FACOLTA' 29-3-2006

C.E. P.O. Spedali Civili di Brescia

Dal 20 / 09 / 2006; (01 / 03 / 2005 chiamato come Prof. Ass. MED 01)



Decreto Ministeriale 18 marzo 1998 relativo alle Linee guida di riferimento per l'istituzione e il funzionamento dei Comitati etici (pubblicato sulla G.U. n. 122 del 28 maggio 1998).

All. 1

LINEE GUIDA PER L'ISTITUZIONE ED IL FUNZIONAMENTO DEI COMITATI ETICI.

Allegato al Decreto Ministeriale del 18 marzo 1998

2. Istituzione e composizione dei Comitati Etici

2.1. Le norme per l'istituzione dei Comitati etici sono riportate nel D.M. 15 luglio 1997 art. 4. Si attira l'attenzione sulla necessità di evitare la proliferazione eccessiva ed alla fine controproducente dei Comitati etici (C.E.) prevedendo un solo C.E. per ciascuna azienda sanitaria locale e per ciascuna azienda ospedaliera.

2.2. La composizione dei Comitati Etici deve globalmente garantire le qualifiche e l'esperienza necessarie a valutare gli aspetti etici e scientifico/metodologici degli studi proposti. A tal fine i Comitati etici dovrebbero preferibilmente includere un nucleo di esperti comprendente:

- due Clinici con documentata esperienza e conoscenze delle sperimentazioni terapeutiche controllate e randomizzate;
- un Biostatistico con documentata esperienza e conoscenze delle sperimentazioni controllate e randomizzate;
- un Farmacologo; * componente "ex officio".
- un Farmacista* del Servizio Farmaceutico della Istituzione di ricovero o territoriale sede della sperimentazione

clinica dei medicinali;

D.M. 12/5/2006; GU n. 194-22/8/2006

A tal fine i comitati etici devono comprendere:

- a) due clinici;
- b) un medico di medicina generale territoriale e/o un pediatra di libera scelta;
- c) un biostatistico;
- d) un farmacologo;
- e) un farmacista (ex officio) del servizio farmaceutico della istituzione di ricovero o territoriale, sede della sperimentazione clinica dei medicinali; nei casi di cui all'art. 1, comma 2, un farmacista del servizio sanitario regionale;
- f) il direttore sanitario (ex officio) e, ove applicabile, come nel caso degli ospedali di ricovero e cura a carattere scientifico, del direttore scientifico (ex officio) della istituzione sede della sperimentazione; nei casi di cui all'art. 1, comma 2, un dirigente appartenente all'assessorato alla sanità regionale o delle province autonome;
- g) un esperto in materia giuridica e assicurativa o un medico legale;
- h) un esperto di bioetica;
- i) un rappresentante del settore infermieristico;
- l) un rappresentante del volontariato per l'assistenza e/o associazionismo di tutela dei pazienti.

CHI È IL "BIOSTATISTICO"?

IL “BIOSTATISTICO”

PROFILI PROFESSIONALI E PERCORSI FORMATIVI DELL’EPIDEMIOLOGO E DEL BIOSTATISTICO

QUALIFICATI

6 / 2008 ?

Commissione intersocietaria per la formazione dell’epidemiologo e del biostatistico

 Associazione Italiana di Epidemiologia (AIE)

rappresentata da Cesare Cislaghi e Nereo Segnan

 Biometristi delle Aziende Farmaceutiche Associati (BIAS)

rappresentati da Carola Dragonetti e Paolo Morelli

 Società Italiana di Biometria (SIB)

rappresentata da Annibale Biggeri e Giuseppe Rossi

 Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SIID)

rappresentata da Gabriella Aggazzotti e Francesco Donato

 Società Italiana di Statistica (SIS)

rappresentata da Marco Marchi e Angela Montanari

 Società Italiana di Statistica Medica ed Epidemiologia Clinica (SISMEC)

rappresentata da Giovanni Corrao e Adriano Decarli

IL “BIOSTATISTICO”

PROFILI PROFESSIONALI E PERCORSI FORMATIVI DELL’EPIDEMIOLOGO E DEL BIOSTATISTICO

QUALIFICATI

6 / 2008 ?

Commissione intersocietaria per la formazione dell’epidemiologo e del biostatistico

 Associazione Italiana di Epidemiologia (AIE)

rappresentata da Cesare Cislaghi e Nereo Segnan

 Biometristi delle Aziende Farmaceutiche Associati (BIAS)

rappresentati da Carola Dragonetti e Paolo Morelli

 Società Italiana di Biometria (SIB)

rappresentata da Annibale Biggeri e Giuseppe Rossi

 Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SIIt)

rappresentata da Gabriella Agazzotti e Francesco Donato

 Società Italiana di Statistica (SIS)

rappresentata da Marco Neri

 Società Italiana di Statistica (SIS)

rappresentata da Giovanni

con il contributo di:

- Giuseppe Costa (SIIt e AIE) per l’inquadramento dell’epidemiologo
- Alessandra Marinoni (SISMEC) per le scuole di specializzazione in sanità pubblica e l’inquadramento del biostatistico
- Walter Ricciardi (SIIt) per i master di secondo livello

3. IL PROFILO DEL BIOSTATISTICO

La figura del biostatistico, sebbene ampiamente richiesta in numerosi contesti, è poco definita sia sul piano formale, che su quello sostanziale. Formalmente, i percorsi formativi in questo settore sono scarsi e con contenuti eterogenei. Dal punto di vista sostanziale, la biostatistica dovrebbe occuparsi dello sviluppo e dell'applicazione di metodi quantitativi nel contesto dei fenomeni biologici. Sulla base di tale definizione, un esperto in biostatistica dovrebbe essere in grado di muoversi in campi tra loro molto distanti che vanno, ad esempio, dal campionamento di popolazioni vegetali, agli aspetti etici della ricerca clinica.

3.2. LA FIGURA PROFESSIONALE DEL BIOSTATISTICO

Il biostatistico è un professionista che, in possesso di un adeguato titolo di studio, è qualificato per lo svolgimento di funzioni di progettazione, gestione, analisi e interpretazione statistica e valutazione di studi sperimentali, indagini osservazionali e sistemi di monitoraggio e sorveglianza nei campi della biologia, della veterinaria, delle biotecnologie, delle scienze ambientali e della medicina preventiva, clinica e riabilitativa.

IL "BIOSTATISTICO"

livello di base (equivalente ad uno standard di base di metodo e di capacità di collaborazione col livello più avanzato), livello avanzato (equivalente a capacità di esercizio professionistico in piena autonomia) e livello di sviluppo (equivalente a capacità di fornire sviluppo di metodi e strumenti).

CONTENUTI E LIVELLI DI COMPETENZE RICHIESTI ALLE FIGURE PROFESSIONALI DI EPIDEMIOLOGO, BIOSTATISTICO E ASSISTENTE DI EPIDEMIOLOGIA

Conoscenza, abilità e attitudini	Disciplina / ruolo			
	Epidemiologia	Igiene, epidemiologia e sanità pubblica	Biostatistica	Assistente di epidemiologia
METODOLOGIA EPIDEMIOLOGICA CLINICA				
● logica del ragionamento clinico dalla formulazione della diagnosi alla scelta terapeutica	avanzato	avanzato	base	
● misure cliniche, fonti di variabilità, criteri di normalità	sviluppo	avanzato	avanzato	base
● valutazione degli strumenti diagnostici	sviluppo	avanzato	avanzato	base
● valutazione della prognosi e misure prognostiche	sviluppo	avanzato	avanzato	base
● analisi delle decisioni cliniche	sviluppo	avanzato	sviluppo	base
● disegno conduzione, analisi e interpretazione di sperimentazioni cliniche controllate, studi osservazionali e meta-analisi in ambito clinico	sviluppo	avanzato	sviluppo	base
● principi di bioetica applicati agli studi sull'uomo e struttura e competenze dei comitati etici	sviluppo	avanzato	avanzato	

CONTENUTI E LIVELLI DI COMPETENZE RICHIESTI ALLE FIGURE PROFESSIONALI DI EPIDEMIOLOGO, BIOSTATISTICO E ASSISTENTE DI EPIDEMIOLOGIA

Conoscenze, abilità e attitudini	Disciplina / ruolo			
	Epidemiologia	Igiene, epidemiologia e sanità pubblica	Biostatistica	Assistente di epidemiologia

BIOSTATISTICA

● pianificazione di indagini campionarie, studi osservazionali ed esperimenti	avanzato	base	sviluppo	base
● metodi di analisi statistica dei dati di studi epidemiologici osservazionali, sperimentazioni cliniche e meta-analisi	avanzato	base	sviluppo	base
● modelli statistici per l'analisi dei dati genetici	avanzato	base	sviluppo	base
● interpretazione dei risultati dell'analisi statistica	avanzato	base	sviluppo	

EPIDEMIOLOGIA E BIOSTATISTICA NELLA PRATICA

● esperienza con i principali elementi del metodo (ricerca di letteratura e lettura critica di un articolo, formulazione di ipotesi, disegno dello studio, stesura del protocollo dello studio, gestione dati, analisi dei dati, stesura di un articolo e di un rapporto)	avanzato	avanzato	avanzato	
---	----------	----------	----------	--

Decreto Ministeriale 18 marzo 1998 relativo alle Linee guida di riferimento per l'istituzione e il funzionamento dei Comitati etici (pubblicato sulla G.U. n. 122 del 28 maggio 1998).

All. 1

LINEE GUIDA PER L'ISTITUZIONE E IL FUNZIONAMENTO DEI COMITATI ETICI.

Allegato al Decreto Ministeriale del 18 marzo 1998

2. Istituzione e composizione dei Comitati etici

2.1. Le norme per l'istituzione dei Comitati etici sono riportate nel D.M. 15 luglio 1997 art. 4. Si attira l'attenzione sulla necessità di evitare una proliferazione eccessiva ed alla fine controproducente dei Comitati etici (C.E.), prevedendo un solo C.E. per ciascuna azienda sanitaria locale e per ciascuna azienda ospedaliera.

2.2. La composizione dei Comitati Etici deve globalmente garantire le qualifiche e l'esperienza necessarie a valutare gli aspetti etici e scientifico/metodologici degli studi proposti. A tal fine i Comitati etici dovrebbero preferibilmente includere un nucleo di esperti comprendente:

- due Clinici con documentata esperienza e conoscenze delle sperimentazioni terapeutiche controllate e randomizzate;
- un Biostatistico con documentata esperienza e conoscenze delle sperimentazioni controllate e randomizzate;
- un Farmacologo; * componente "ex officio".
- un Farmacista* del Servizio Farmaceutico della Istituzione di ricovero o territoriale sede della sperimentazione clinica dei medicinali;

D.M. 12/5/2006; GU n. 194-22/8/2006

DECRETO 12 maggio 2006 ←

Requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei Comitati etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali. (GU n. 194 del 22-8-2006)

Art. "BIOSTATISTICO" NEI CE

Art. 2 Costituzione e composizione

4. La composizione dei comitati etici deve garantire le qualifiche e l'esperienza necessarie a valutare gli aspetti etici, scientifici e metodologici degli studi proposti.

I componenti dei comitati etici debbono avere una documentata conoscenza e / o esperienza nelle sperimentazioni cliniche dei medicinali e nelle altre materie di competenza del comitato etico.

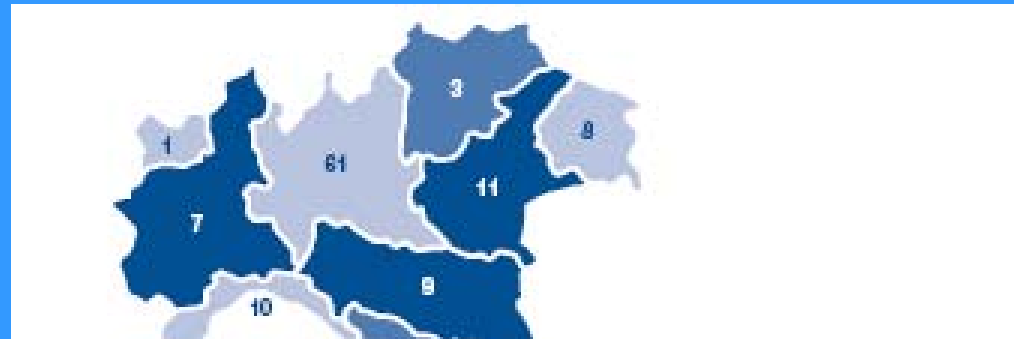
D.M. 12/5/2006; GU n. 194-22/8/2006

A tal fine i comitati etici devono comprendere:

- a) due clinici;
- b) un medico di medicina generale territoriale e/o un pediatra di libera scelta;
- c) un biostatistico;
- d) un farmacologo;
- e) un farmacista (ex officio) del servizio farmaceutico della istituzione di ricovero o territoriale, sede della sperimentazione clinica dei medicinali; nei casi di cui all'art. 1, comma 2, un farmacista del servizio sanitario regionale;
- f) il direttore sanitario (ex officio) e, ove applicabile, come nel caso degli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico, dal direttore scientifico (ex officio) della istituzione sede della sperimentazione; nei casi di cui all'art. 1, comma 2, un dirigente appartenente all'assessorato alla sanità regionale o delle province autonome;
- g) un esperto in materia giuridica e assicurativa o un medico legale;
- h) un esperto di bioetica;
- i) un rappresentante del settore infermieristico;
- l) un rappresentante del volontariato per l'assistenza e/o associazionismo di tutela dei pazienti.

IL "BIOSTATISTICO" NEI CE

I COMITATI ETICI IN ITALIA



Nonostante il numero elevato (271), l'attività dei Comitati Etici è molto concentrata: i primi 50 hanno valutato il 61,9% del totale delle sperimentazioni analizzate, mentre i primi 100 raggiungono l'81,3%. agli altri 171 Comitati Etici sono attribuite le restanti valutazioni pari al 18,7% del totale. E' quindi auspicabile che le amministrazioni regionali valutino con la giusta attenzione tali dati affinché si possa ottimizzare l'attività di queste strutture in funzione sia dei carichi di lavoro che della loro efficienza.



I COMITATI ETICI IN ITALIA

Osservatorio Nazionale sulla
Sperimentazione Clinica dei medicinali

7° Rapporto Nazionale - 2008

Tabella SC 29

Sperimentazioni per Regione

SC totali: 4.999 (esclusa Fase I)

Nonostante il
valutato il 61
agli altri 171
auspicabile c
ottimizzare l'a

Regione		2000 – 2007					
		SC	% su tot. SC (4.999)	Strutture coinvolte	N. medio SC per struttura	SC coord.	% SC coord./ totali
Lombardia	61	2.943	58,9	156	45	1.560	53,0
Emilia-Romagna	9	2.011	40,2	72	52	670	33,3
Lazio	33	1.890	37,8	91	38	580	30,7
Toscana	13	1.680	33,6	66	41	479	28,5
Veneto	11	1.363	27,3	89	25	235	17,2
Piemonte	7	1.288	25,8	74	29	260	20,2
Liguria	10	1.185	23,7	31	48	324	27,3
Sicilia		1.048	21,0	87	22	94	9,0
Campania		1.031	20,6	76	25	157	15,2

I COMITATI ETICI NELLA UE

Quanti sono i Comitati Etici nella Unione Europea?

I CE sono in totale 1098, ma quattro Paesi rappresentano quasi due terzi del totale: sono l'Italia con 273 CE, la Spagna con 136, la Gran Bretagna con 126 e la Bulgaria con 103, per un totale di 638 CE. E l'Italia, con i suoi 273 CE, rappresenta circa un quarto del totale. Per contro, altri Paesi, simili per popolazione quali la Germania e la Francia, presentano solo – si fa per dire – circa 40-50 CE. Anche se facciamo un rapporto tra numero di CE e popolazione i risultati continuano a dimostrare una notevole discrepanza tra i diversi Paesi della UE. Una tendenza, ma non una giustificazione di tali differenze, si potrebbe trovare nella differente metodologia di nomina dei CE. Alcuni Paesi con alti numeri di CE sono indubbiamente Paesi dove le nomine vengono fatte dalle autorità Ospedaliere o Universitarie, mentre nei Paesi dove la nomina è a carico dei Ministeri (sia centrali sia Regionali) la tendenza si orienta verso numeri bassi. Vi sono tuttavia considerevoli eccezioni, come la Germania o la Francia, la prima con le Università e le Associazioni Mediche responsabili delle nomine e la seconda addirittura con il Prefetto come responsabile delle nomine.

I COMITATI ETICI

NELLA

Quanti sono i Comitati E

Quanti so

I CE sono in
CE, la Spagna
con i suoi 27
quali la Germ
rapporto tra
diversi Paesi
nella differen
Paesi dove le
nomina è a c
sono tuttavia
Associazioni
delle nomine.



mente
ove la
ssi. Vi
à e le
nsabile

Evidence Based Education

C.I.R.M. Consorzio Italiano per la Ricerca in Medicina

Anno IV- Numero 3 - 2008

Registrazione Tribunale di Milano - no. 829 -31.10.2005

I COMITATI ETICI IN ITALIA

7° Rapp.Nazionale – 2008 OsSC AIFA; pagg. 151-59

80 CE → 0 P.U.

75 CE ≤ 23 pareri
danno → 31 P.U.

75 CE ≤ 23 pareri
9 CE Università,
IRCCS → 21 P.U.

66 CE → 10 P.U.

???

57 CE: 0 P.U. e
≤ 23 pareri ???

SISMEC
ROMA 20-11-08

Tabella CE 5

Comitati Etici per sperimentazioni valutate

CE totali: 271

La somma delle sperimentazioni nella colonna "SC valutate" può risultare superiore al campione nazionale in quanto, oltre alle valutazioni positive rilasciate dal CE, sono considerate anche quelle negative e le sperimentazioni multicentriche possono essere conteggiate più volte. Nella colonna "SC coord." è riportato il numero di sperimentazioni per cui il CE svolge funzioni di coordinatore (il totale della colonna corrisponde al campione nazionale essendoci un unico CE coordinatore per ogni studio).

L'attività di ciascun CE comprende anche quella svolta dai CE sostituiti a seguito dell'entrata in vigore del DM 12 maggio 2006.

Comitato Etico	2000 – 2007		
	SC valutate	SC coord.	% SC coord./SC val.
1 CE dell'A.O. Universitaria Policlinico S. Orsola-Malpighi di Bologna	932	333	35,7
2 CE dell'A.O. OIRM/S. Anna di Torino	761	133	17,5
3 CE dell'A.O. Universitaria S. Martino di Genova	751	155	20,6
4 CE dell'IRCCS Fondazione S. Raffaele del Monte Tabor di Milano	722	340	47,1
5 CE dell'A.O. Universitaria Pisana di Pisa	682	218	32,0
6 CE dell'A.O. di Padova	677	132	19,5
7 CE delle Aziende Sanitarie dell'Umbria di Perugia	662	153	23,1
8 CE dell'IRCCS Fondazione Policlinico S. Matteo di Pavia	642	214	33,3
9 CE di Area Vasta Romagna di Cesena e Istituto Scientifico Romagnolo Tumori (IRST) di Meldola (FO)	629	65	10,3

I COMITATI ETICI IN ITALIA

7° Rapp.Nazionale – 2008 OsSC AIFA; pag. 150

Tabella CE 4,
pag. 150:
 $293 + 5 + 1 = 299$

Ma i doppi ?,
i tripli ?,
i quadrupli ?

150 Biost. per
985 SC Mono,
4109 SC Multi,
 $\approx 4 - 6$ SC/CE

SISMEC
ROMA 20-11-08

Qualifica	Componenti	%
Clinico	842	20,2
Direttore sanitario (ex officio)	325	7,8
Rappresentante del volontariato	322	7,7
Esperto di bioetica	318	7,6
Farmacista *	314	7,5
Farmacologo	304	7,3
Biostatistico	293	7,0
Rappresentante del settore infermieristico	293	7,0
Medico di medicina generale territoriale	278	6,7
Esperto in materia giuridica e assicurativa	269	6,5
Medico legale	157	3,8
Pediatra di libera scelta	85	2,0
Direttore scientifico	49	1,2
Teologo / Religioso	37	0,9
Psicologo	25	0,6
Personale amministrativo	16	0,4
Biologo	12	0,3
Veterinario	10	0,2
Filosofo	8	0,2
Psichiatra / Neuropsichiatra	8	0,2
Sociologo	7	0,2
Epidemiologo	5	0,1
Chimico	3	0,1
Dirigente dell'assessorato alla sanità	2	0,0
Fisico	1	0,0
Statistico	1	0,0
Altro	176	4,2
Totale	4.160	100,0

COMPITI E VALUTAZIONI DEL CE

- sperimentazioni cliniche (SC) con farmaci
(**PARERE UNICO**: rilascio o no / accettazione o rifiuto del “Parere Unico”)
- studi profit
- studi no-profit miranti al miglioramento della pratica clinica (DM 17 / 12 / 2004)
- studi no-profit “spontanei”.
- studi osservazionali prospettici (con farmaci) / approvazione formale (**PARERE UNICO**)
- studi osservazionali non prospettici / presa d'atto
- **emendamenti (sostanziali / non sostanziali)**
- studi per “expanded access” (8 / 5 / 2003)
- studi con dispositivi biomedici (device: 2/8/2005)

COMPITI E VALUTAZIONI DEL CE

Monitoraggio degli studi,

L'esame delle SUSARs (Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions)

- Problematica clinica....
- Problematica epidemiologica (ma il denominatore al singolo CE non è noto !).

In attesa di una normativa che regolamenti i flussi informativi e le conseguenti decisioni a livello EU (almeno: EudraVigilance Steering Committee).

Il Biostatistico e la costante attività formativa (ruolo comune a tutti i membri “esperti”)

IL CONTESTO ATTUALE

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINAZIONE 20 marzo 2008.

Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci.

SISMEC
ROMA 20-11-08

Tavola Riassuntiva

Tipologia di studi osservazionali	Copertura assicurativa	Notifica al CE	Richiesta di approvazione al CE	Documentazione da inviare al CE per tutti gli studi osservazionali
Studi di coorte prospettici	NO	NO	SI	- Dichiarazione del proponente sulla natura osservazionale dello studio (Appendice 1); - Protocollo; - Lista delle informazioni da raccogliere; - Dettagli riguardanti il responsabile e la sede in cui si svolgerà lo studio, al fine di consentire eventuali accertamenti ispettivi; - Lista dei centri partecipanti e relativi responsabili (multicentrici di studi multicentrici); - Eventuali costi aggiuntivi derivanti dalla conduzione dello studio e relativa copertura; - Identificazione delle fonti di finanziamento; - Nota informativa al soggetto e modulo di consenso al trattamento dei dati personali*; - Descrizione delle procedure messe in atto per garantire la confidenzialità delle informazioni; - Proposta di convenzione con riferimento particolare agli aspetti finanziari (se previsto); - Eventuali compensi previsti per il responsabile dello studio nonché per gli sperimentatori coinvolti; - Lettera informativa al medico curante (ove applicabile).
Altri studi osservazionali a) studi di coorte retrospettivi b) studi caso-controllo c) studi solo su casi ("case cross-over" e "case series") d) studi trasversali e) studi di appropriatezza	NO	SI	NO	

* riguarda solo gli studi nei quali vi sia un rapporto diretto con i soggetti

Sono da considerare procedure di pratica clinica corrente anche:

- 1) le visite di follow up purché sostanzialmente corrispondenti alla pratica clinica corrente o a quanto prescritto da linee guida nazionali e/o internazionali;
- 2) la somministrazione di questionari, interviste, diari, indagini di economia sanitaria e farmaco-economia, valutazioni soggettive da parte del soggetto sul proprio stato di salute, scale di valutazione ed esami ematochimici*, il cui uso sia giustificato dal rationale dello studio. Non sono considerati studi osservazionali quelli in cui gli esami siano finalizzati a studi di farmacogenetica e/o farmacogenomica.

*Pharmacovigilance, Volume 9a - capitolo 7 parte 1 pag. 87.

Linee guida per gli studi osservazionali sui farmaci

1. Premessa

In tutti i Paesi sono adottate regole e normative finalizzate a tutelare i soggetti coinvolti nelle sperimentazioni cliniche di tipo interventistico. In Italia questo settore è regolamentato soprattutto dal decreto legislativo 211/2003 *"Attuazione della Direttiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali ad uso umano"*.

L'Italia ha inoltre adottato una specifica normativa sui Comitati etici (DM 12/5/2006) attraverso cui ha affidato loro l'emanazione del parere sulle ricerche cliniche.

Infine, da Settembre 2002 è presente una regolamentazione riguardante i criteri per la valutazione degli studi clinici osservazionali (o non sperimentali o non interventistici) (Circolare 6 del 2/9/2002).

Gli studi osservazionali sui farmaci sono di particolare importanza per la valutazione del profilo di sicurezza nelle normali condizioni di uso e su grandi numeri di soggetti, per approfondimenti sull'efficacia nella pratica clinica, per la verifica dell'appropriatezza prescrittiva e per valutazioni di tipo farmacoeconomico.

Per le loro caratteristiche, gli studi osservazionali non comportano rischi aggiuntivi per i soggetti ai quali sono offerte le migliori condizioni di assistenza clinica. Di conseguenza richiedono procedure differenziate rispetto a quanto previsto negli studi clinici sperimentali.

Una particolare cautela è richiesta per evitare che una sperimentazione sia presentata come uno studio osservazionale.

IL CONTESTO ATTUALE



COMPITI E VALUTAZIONI DEL CE

- sperimentazioni cliniche (SC) con farmaci
(**PARERE UNICO: rilascio o no / accettazione o rifiuto del “Parere Unico”**)
- studi profit
- studi no-profit miranti al miglioramento della pratica clinica (DM 17 / 12 / 2004)
- studi no-profit “spontanei”.

[- emendamenti (sostanziali / non sostanziali)]

COMPITI E VALUTAZIONI DEL CE

- sperimentazioni cliniche (CC) con farmaci
 - (F) rit
 - st
 - st
 - p
 - st
- **Richieste di parere con procedura d'urgenza (la relativa documentazione verrà inoltrata appena risulterà completa) – Relatore Prof. Bruno Cesana**
 - A.** Studio anatomo- funzionale della consapevolezza motoria in pazienti con anosognosia per l'emiplegia e in pazienti consapevoli dell'emiplegia – **Proponente Dr. Giuseppe Scialfa (S.C. NEURORADIOLOGIA)**
 - B.** Valutazione della lateralizzazione e della localizzazione emisferica delle funzioni cognitive (linguaggio e memoria episodica) in soggetti normali ed in pazienti candidati a trattamento neurochirurgico. – **Proponente Dr. Giuseppe Scialfa (S.C. NEURORADIOLOGIA)**
 - C.** Funzioni cognitive durante l'invecchiamento: fisiologia del deterioramento e valutazione preclinica – **Proponente Dr. Giuseppe Scialfa (S.C. NEURORADIOLOGIA)**
 - D.** Studio anatomo-funzionale della riserva neurocognitiva in pazienti in stato vegetativo: valutazione diagnostica e prognostica in casi sub-acuti e cronici. – **Proponente Dr. Giuseppe Scialfa (S.C. NEURORADIOLOGIA)**
 - E.** Risonanza Magnetica 3T (3-T RM) : Applicazioni in Chirurgia dell'Epilessia – **Proponente Dr. Giorgio Lo Russo (Centro “C. Munari” – Chirurgia dell'Epilessia e del Parkinson)**
 - F.** Valenza e significato degli studi RM funzionali e di Spettroscopia su apparecchio RM 3 Tesla. – **Proponente Dr.ssa Nadia Colombo (S.C. NEUROLOGIA)**

COMPITI E VALUTAZIONI DEL CE

- Richieste di parere con procedura d'urgenza (la relativa documentazione verrà inoltrata appena risulterà completa) – Relatore Prof. Bruno Cesana



Azienda Ospedaliera
Ospedale Niguarda Ca' Granda

DIPARTIMENTO TECNOLOGIE AVANZATE DIAGNOSTICO –TERAPEUTICHE
Struttura Complessa: **Fisica sanitaria**

Tomografo 3 Tesla a Niguarda

In Italia e in Europa, la diffusione di apparecchiature RM sta avendo un incremento sempre maggiore.

Al momento attuale uno degli elementi che caratterizza la tipologia di esame diagnostico RM è l'intensità di campo magnetico in cui il paziente viene inserito per poter aver luogo il fenomeno delle risonanza per lo studio dei nuclei dell'idrogeno che assorbono ed emettono energia (nel campo delle radiofrequenze) se e solo se tali elementi sono inseriti in elevati campi magnetici statici.

In tabella sono riportati alcuni dati di installazione in Italia, in Europa e nel resto del mondo

– Proponente Dr.ssa Nadia Colombo (S.C. NEUROLOGIA)

**MODELLO DI COMUNICAZIONE DEL PARERE UNICO FAVOREVOLE O
SFAVOREVOLE¹**

IL RUOLO DEL BIOSTATISTICO:

- L'estrinsecazione di competenze "specifiche"**
- La condivisione delle competenze "specifiche"**
- La formazione di competenze "specifiche"**
- L'interazione (interna / esterna) per l'ottimizzazione**

**MODELLO DI COMUNICAZIONE DEL PARERE UNICO FAVOREVOLE O
SFAVOREVOLE¹**

E. ELEMENTI VALUTATI (*selezionare n.a. nei casi in cui l'informazione non è applicabile*)

E.1 Dati di qualità del medicinale sperimentale (IMP/PeIMP)

- Le informazioni e i dati necessari a supportare la qualità dell'IMP sono adeguati ☐
- Il promotore ha documentato che i prodotti in sperimentazione saranno preparati, gestiti e conservati nel rispetto delle Norme di Buona Fabbricazione (GMP) applicabili ☐

E.1.1 Eventuali elementi critici riscontrati (*testo libero*)

E.2 Dati di farmacologia non clinica e tossicologia

- ▪ Esistono presupposti solidi e rilevanti che giustificano l'avvio dello studi ☐

E.2.1 Eventuali elementi critici riscontrati (*testo libero*)

E.3 Dati clinici

- ▪ Esistono presupposti solidi e rilevanti che giustificano l'avvio dello studio (non applicabile per studi di fase I e II) ☐ ☐ n.a.
- Lo studio consentirà di acquisire maggiori informazioni sull'IMP, di migliorare le procedure profilattiche, diagnostiche e terapeutiche o la comprensione dell'eziologia e della patogenesi delle malattie ☐

E.3.1 Eventuali elementi critici riscontrati (*testo libero*)

GLI STUDI CHE NON SI DEVONO FARE

Note statistiche.

A quali rischi espone i propri pazienti il cardiologo che accetta di partecipare ad una sperimentazione clinica senza un'approfondita riflessione sulle evidenze disponibili *a priori*?

Ettore Marubini, Paola Rebora, Giuseppe Reina

Istituto di Statistica Medica e Biometria, Università degli Studi, Milano

The aim of this statistical note is to describe the results of the randomized controlled clinical trial TARGET, which compared the effect of tirofiban (new treatment) and abciximab (standard treatment) in patients who were expected to undergo coronary stenting. Primary aim of TARGET was to evaluate the non-inferiority of tirofiban with respect to abciximab, but it concluded in favor of superiority of the standard treatment. The authors of this study point out that a deep consideration regarding *a priori* available evidence could have avoided to expose 2398 patients randomized to tirofiban to the risk of death or non-fatal myocardial infarction.

(G Ital Cardiol 2006; 7 (5): 344-347)



GLI STUDI CHE NON SI DEVONO FARE

ORIGINAL ARTICLE

[◀ Previous](#)

Volume 344:1888-1894

June 21, 2001

Number 25

[Next ▶](#)

Comparison of Two Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors, Tirofiban and Abciximab, for the Prevention of Ischemic Events with Percutaneous Coronary Revascularization

*Eric J. Topol, M.D., David J. Moliterno, M.D., Howard C. Herrmann, M.D., Eric R. Powers, M.D.,
Cindy L. Grines, M.D., David J. Cohen, M.D., Eric A. Cohen, M.D., Michel Bertrand, M.D.,
Franz-Josef Neumann, M.D., Gregg W. Stone, M.D., Peter M. DiBattiste, M.D., Steven J. Yakubov,
M.D., Paul T. DeLucca, Ph.D., Laura Demopoulos, M.D., for the TARGET Investigators*

Results

Enrollment began on December 30, 1999, and was completed on August 25, 2000. A total of 5308 patients were enrolled: 2647 patients were randomly assigned to receive tirofiban, and 2661 to receive abciximab. Of these, 4809 patients actually received the study drug (2398 in the tirofiban group and 2411 in the abciximab group) and 499 patients were excluded from the analysis (249 in the tirofiban group and 250 in the abciximab group), as prespecified in the protocol, because they did not receive any study drug. Most of the excluded patients did not undergo percutaneous coronary revascularization, and no further data were collected.

In order to meet the preset definition of equivalence, the upper bound of the 95 percent confidence interval of the hazard ratio for the comparison of tirofiban with abciximab had to be less than 1.47, consistent with the preservation of a difference of at least 50 percent in the effect of abciximab as compared with that of placebo in the EPISTENT trial⁴. The upper bound of the one-sided 95 percent confidence interval was determined to be 1.51.

SCCR		Trattamento farmacologico	N. pazienti	d	IC 95% δ	d_R (%)	IC 95% δ_R (%)
EPIC	1994	Abciximab	2099	0.030	(0.004,0.055)	31.1	(6.9,49.1)
EPILOG	1997	Abciximab	2792	0.051	(0.031,0.072)	56.5	(41.1,67.8)
EPISTENT	1998	Abciximab	2399	0.049	(0.026,0.073)	48.5	(30.9,61.6)
CAPTURE	1997	Abciximab	1265	0.042	(0.014,0.070)	47.0	(18.8,65.3)
Metanalisi		Abciximab	8555	0.044	(0.032,0.056)	46.5	(37.2,54.4)
IMPACT II		Eptifibatide	4010	0.013	(-0.004,0.031)	16.0	(-5.1,32.9)
ESPRIT		Eptifibatide	2064	0.036	(0.012,0.060)	34.7	(13.0,50.9)
Metanalisi		Eptifibatide	6074	0.021	(0.007,0.036)	23.7	(8.9,36.0)
RESTORE		Tirofiban	2141	0.011	(-0.008,0.031)	18.0	(-15.9,42.0)

d = differenza assoluta; d_R = differenza relativa; IC = intervallo di confidenza.

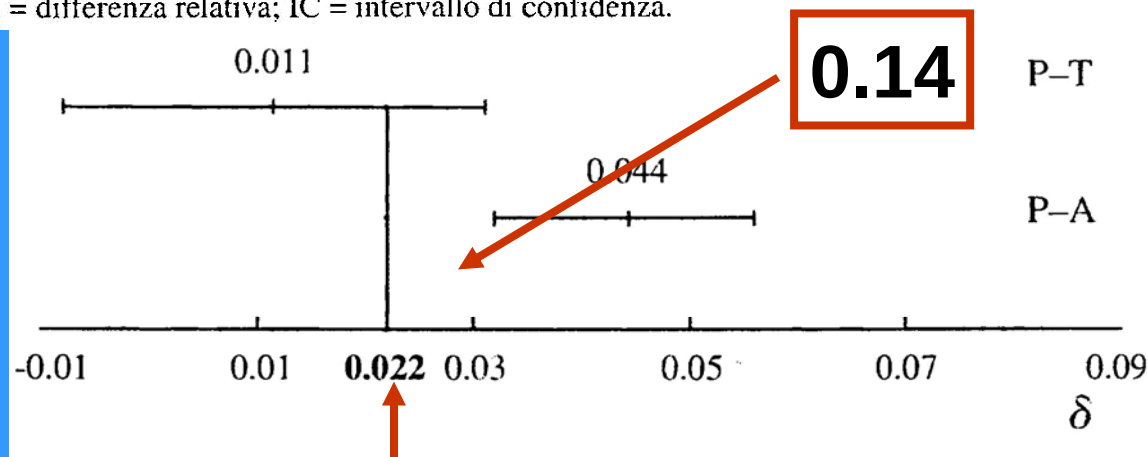


Figura 3. Intervalli di confidenza al 95% delle differenze assolute placebo-tirofiban (P-T) (sperimentazione clinica controllata randomizzata RESTORE, Tabella 1) e placebo-abciximab (P-A) (metanalisi, Tabella 1).

Appendice 6

MODELLO DI COMUNICAZIONE DEL PARERE UNICO FAVOREVOLE O SFAVOREVOLE¹

E.4 Protocollo

- Gli obiettivi sono coerenti con il razionale scientifico ☐
- ▪ Il disegno dello studio è pertinente e rilevante ☐
- Sono stati esaminati i seguenti aspetti:*
- Manca nza del gruppo di controllo ☐ ☐ n.a.
- Disegno in aperto ☐ ☐ n.a.
- Assenza di randomizzazione ☐ ☐ n.a.
- Uso del placebo quale gruppo di controllo ☐ ☐ n.a.
- Disegno di equivalenza o di non inferiorità ☐ ☐ n.a.
- ▪ Lo schema di trattamento con l'IMP risulta adeguato (via di somministrazione, dosaggio e posologia, durata della terapia) ☐
- ▪ Il trattamento di controllo e lo schema di trattamento sono giustificati ☐ ☐ n.a.

MODELLO DI COMUNICAZIONE DEL PARERE UNICO FAVOREVOLE O SFAVOREVOLE¹

- I criteri di inclusione/esclusione sono appropriati, chiari e ben definiti ☐
- Gli esami, le visite e le procedure previste (specie se invasive) sono idonei a verificare gli effetti del trattamento ☒
- La misura di esito primaria è clinicamente rilevante o correlabile a una misura clinicamente rilevante ☐ ☐ n.a.
- ▪ I metodi per rilevare la misura di esito primaria risultano adeguati ☐ ☐ n.a.
- Il calendario previsto per la rilevazione dei parametri di efficacia è appropriato ☐ ☐ n.a.
- I parametri selezionati per la valutazione della sicurezza sono congrui ☐
- Il *follow-up* ha una durata sufficiente in relazione all'obiettivo dello studio ☐
- ▪ La dimensione campionaria è stata calcolata in funzione della misura di esito primaria dichiarata ☐ ☐ n.a.
- ▪ Il calcolo della dimensione campionaria è corretto in relazione alla potenza prevista per lo studio ☐ ☐ n.a.
- * → ▪ Il piano statistico di analisi dei dati è coerente rispetto agli obiettivi ☐
- * → ▪ La differenza attesa tra i trattamenti confrontati è significativa ? ☐ ☐ n.a.
- * → ▪ In caso di studio di equivalenza o di non inferiorità, la differenza considerata non rilevante è sufficientemente ristretta ed accettabile ☐ ☐ n.a.
- ▪ Il protocollo è conforme alle linee guida EMEA in materia ☐ ☐ n.a.

Se sì al punto precedente, specificarne i riferimenti (testo libero)

E.4.1 Eventuali elementi critici riscontrati (testo libero)

**CLINICAMENTE
RILEVANTE**

MODEL

- I criteri di inclusione ed esclusione
 - Gli esami, le visite e le procedure idonee a verificare l'efficacia
 - La misura di efficacia e la misura clinica
 - ▪ I metodi per rilevare l'efficacia
 - Il calendario per la raccolta dei dati appropriato
 - I parametri selezionati
 - Il *follow-up* ha lo studio
 - ▪ La dimensione dello studio e l'esito primario
 - ▪ Il calcolo della potenza prevista
 - * → ▪ Il piano statistico di analisi dei dati è coerente rispetto agli obiettivi
 - ▪ La differenza attesa tra i trattamenti confrontati è significativa
 - * → ▪ In caso di studio di equivalenza o di non inferiorità, la differenza considerata non rilevante è sufficientemente ristretta ed accettabile
 - ▪ Il protocollo è conforme alle linee guida EMEA in materia
- Se sì al punto precedente, specificarne i riferimenti (testo libero)
- E.4.1 Eventuali elementi critici riscontrati (testo libero)

**COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE
(CHMP)**

**NOTE FOR GUIDANCE ON
CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS
IN THE TREATMENT OF HYPERTENSION**

?

- | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|------|
| ☐ | ☐ | ☐ | n.a. |
| ☐ | ☐ | ☐ | n.a. |
| ☐ | ☐ | ☐ | n.a. |

**CLINICAMENTE
RILEVANTE**

PROBLEMATIC

Il piano statistico
rispetto agli obiettivi

STATISTICAL PRINCIPLES FOR CLINICAL TRIALS

ICH Harmonised Tripartite Guideline

Having reached *Step 4* of the ICH Process at the ICH Steering Committee meeting on 5 February 1998, this guideline is recommended for adoption to the three regulatory parties to ICH

Statistical Analysis Plan

A statistical analysis plan is a document that contains a more technical and detailed elaboration of the principal features of the analysis described in the protocol, and includes detailed procedures for executing the statistical analysis of the primary and secondary variables and other data.

PROBLEMATIC

Il piano statistico
ris

Statist

A statist
elabora
include
seconda

STATISTICAL PRINCIPLES FOR CLINICAL TRIALS

ICH Harmonised Tripartite Guideline

Harmonised Step 4 of the ICH Process at the ICH Steering Committee meeting for

V. DATA ANALYSIS CONSIDERATIONS

5.1 Prespecification of the Analysis

When designing a clinical trial the principal features of the eventual statistical analysis of the data should be described in the statistical section of the protocol. This section should include all the principal features of the proposed confirmatory analysis of the primary variable(s) and the way in which anticipated analysis problems will be handled. In case of exploratory trials this section could describe more general principles and directions.

→ The statistical analysis plan (see Glossary) may be written as a separate document to be completed after finalising the protocol. In this document, a more technical and detailed elaboration of the principal features stated in the protocol may be included (see section 7.1). The plan may include detailed procedures for executing the statistical analysis of the primary and secondary variables and other data. The plan should be reviewed and possibly updated as a result of the blind review of the data (see 7.1 for definition) and should be finalised before breaking the blind. Formal records should be kept of when the statistical analysis plan was finalised as well as when the blind was subsequently broken.

If the blind review suggests changes to the principal features stated in the protocol, these should be documented in a protocol amendment. Otherwise, it will suffice to update the statistical analysis plan with the considerations suggested from the blind review. Only results from analyses envisaged in the protocol (including amendments) can be regarded as confirmatory.

In the statistical section of the clinical study report the statistical methodology should be clearly described including when in the clinical trial process methodology decisions were made (see ICH E3).

and detailed
protocol, and
primary and

PROBLEMATIC

Il piano statistico
ris

Statist

A statist
elabora
include
seconda

V. DATA ANALYSIS CONSIDERATIONS

5.1 Prespecification of the Analysis

When designing a clinical trial the principal features of the eventual statistical

5.3 Missing Values and Outliers

Missing values represent a potential source of bias in a clinical trial. Hence, every effort should be undertaken to fulfil all the requirements of the protocol concerning the collection and management of data. In reality, however, there will almost always

24

Statistical Principles for Clinical Trials

be some missing data. A trial may be regarded as valid, nonetheless, provided the methods of dealing with missing values are sensible, and particularly if those methods are pre-defined in the protocol. Definition of methods may be refined by updating this aspect in the **statistical analysis plan** during the blind review. Unfortunately, no universally applicable methods of handling missing values can be recommended. An investigation should be made concerning the sensitivity of the results of analysis to the method of handling missing values, especially if the number of missing values is substantial.

can be regarded as confirmatory.

In the statistical section of the clinical study report the statistical methodology should be clearly described including when in the clinical trial process methodology decisions were made (see ICH E3).

STATISTICAL PRINCIPLES FOR CLINICAL TRIALS

ICH Harmonised Tripartite Guideline

Harmonised Step 4 of the ICH Process at the ICH Steering Committee meeting for

and detailed
protocol, and
primary and

ent to
l and
cluded
g the
e plan
e data
ormal
well as

protocol,
fice to
blind
ments)

Nuove Metodologie (1)

Gli studi di “non inferiorità”

Aspetti scientifici: la soglia della differenza non “ clinicamente rilevante”

CPMP / EWP / 2158 / 99: POINTS TO CONSIDER ON THE CHOICE OF NON-INFERIORITY MARGIN.

Modelli di studio “switching from superiority to non-inferiority) CPMP / EWP / 482 / 99: POINTS TO CONSIDER ON SWITCHING BETWEEN SUPERIORITY AND NON-INFERIORITY.

Appendice 6

MODELLO DI COMUNICAZIONE DEL PARERE UNICO FAVOREVOLE O SFAVOREVOLE¹

E.5 Aspetti etici

- Il promotore ha documentato che la sperimentazione verrà condotta in conformità ai principi etici che traggono la loro origine dalla Dichiarazione di Helsinki, e che rispetta le GCP e le disposizioni normative applicabili ☐
- ▪ I rischi e gli inconvenienti prevedibili sono stati soppesati rispetto al vantaggio per il soggetto incluso nella sperimentazione e per altri pazienti attuali e futuri ☐
- ▪ Il comitato etico è giunto alla conclusione che i benefici previsti dalla sperimentazione, terapeutici e in materia di sanità pubblica, ne giustificano i rischi ☐
- I diritti, la sicurezza e il benessere dei soggetti dello studio hanno costituito le considerazioni più importanti e sono prevalsi sugli interessi della scienza e della società ☐
- La ricerca su persone che non sono in grado di dare il loro consenso informato è giustificata ☐ ☐ n.a.
- Sono attesi possibili benefici diretti per il soggetto ☐ ☐ n.a.
- Sono attesi possibili benefici per la collettività ☐ ☐ n.a.

E.5.1 Eventuali elementi critici riscontrati (testo libero)



European Medicines Agency

London, 19 March 2008

Doc. Ref. EMEA/CHMP/15404/2007

**COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE
(CHMP)**

**REFLECTION PAPER ON BENEFIT-RISK ASSESSMENT METHODS IN THE CONTEXT
OF THE EVALUATION OF MARKETING AUTHORISATION APPLICATIONS OF
MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE**

Models for individual clinical trials: NNT / NNH.

General Models: “Transparent Uniform Risk Benefit Overview (TURBO)”, Multi criteria decision analysis (MCDA).

Sono modelli applicabili per il parere del CE ?

REPORT OF THE CHMP WORKING GROUP ON BENEFIT-RISK ASSESSMENT METHODS

EXECUTIVE SUMMARY

The assessment of the benefits and risks in the context of a new drug application is a complex process that requires evaluation of a large amount of data.

A CHMP working group was set up to provide recommendations on ways to improve a) the methodology, and b) the consistency, transparency, and communication of the benefit-risk assessment by the CHMP.

The group reviewed some well-known methods of benefit-risk assessment, and considered their practical applicability to the CHMP benefit-risk assessment.

Expert judgment is expected to remain the cornerstone of benefit-risk evaluation for the authorisation of medicinal products. Quantitative benefit-risk assessment is not expected to replace qualitative evaluation. Nevertheless, several features of the benefit-risk analysis methods are of interest, such as:

Sono modelli applicabili per il parere del CE ?

Appendice 6

MODELLO DI COMUNICAZIONE DEL PARERE UNICO FAVOREVOLE O SFAVOREVOLE¹

E.6 Informazione dei soggetti e procedure per il consenso informato

- | | | |
|---|--------------------------|--|
| ▪ Le informazioni per il paziente sono complete e comprensibili | ☐ | |
| ▪ Le procedure previste dal protocollo sono indicate in modo esauriente | ☐ | |
| ▪ I disagi ed i rischi cui il paziente potrebbe essere esposto sono ben descritti | ☐ | |
| ▪ Le modalità di ottenimento del consenso sono ben esplicitate | ☐ | |
| ▪ Le modalità di coinvolgimento di volontari sani sono adeguate | ☐ | ☒ n.a. |
| ▪ Le misure adottate per la salvaguardia della <i>privacy</i> del soggetto e la tutela dei dati personali sono appropriate, in accordo alla normativa vigente | ☐ | |
| ▪ Le modalità di informazione al medico curante sono corrette e complete | ☐ | ☐ n.a. |

E.6.1 Eventuali elementi critici riscontrati (testo libero)

Appendice 6

MODELLO DI COMUNICAZIONE DEL PARERE UNICO FAVOREVOLE O SFAVOREVOLE¹

E.7 Aspetti economici e informazioni relative a strutture e personale

- ■ Sono stati adeguatamente valutati gli elementi della proposta di contratto tra il promotore e il centro clinico ☐ ☐ n.a.
- ■ La copertura assicurativa garantisce un'appropriata tutela dei partecipanti ☐
- Gli importi, le modalità di retribuzione o di compenso o di emolumenti di qualsiasi natura, previsti dall'amministrazione di competenza per gli sperimentatori, sono conformi alle norme vigenti, adeguati rispetto all'impegno richiesto e non tali da costituire elemento determinante per la conduzione della sperimentazione ☐ ☐ n.a.
- E' stata considerata la congruità dell'eventuale indennità per i volontari sani, che non deve essere tale da costituire elemento determinante per la partecipazione alla sperimentazione ☐ ☐ n.a.
- ■ E' stata esaminata l'idoneità dello sperimentatore e dei suoi collaboratori ☐
- ■ La struttura sanitaria dove si svolgerà lo studio è appropriata ☐
- ■ E' stato verificato che il promotore dichiara di garantire una corretta e rapida diffusione delle informazioni acquisite attraverso lo studio ☐

E.7.1 Eventuali elementi critici riscontrati (testo libero)



European Medicines Agency
Evaluation of Medicines for Human Use

London, 22nd March 2007
Doc. Ref. EMEA/127318/2007

INNOVATIVE DRUG DEVELOPMENT APPROACHES

FINAL REPORT FROM THE EMEA/CHMP-THINK-TANK GROUP ON INNOVATIVE DRUG DEVELOPMENT

3.8 Statistical aspects/ study designs

3.8.1 *Industry views*

A number of companies propose a more seamless and flexible approach to phases II and III of drug development in preference to the current 'phased' approach. In a classical full drug development programme, the design features of a given clinical trial are usually fixed (sample size, patient population, treatment arms) and the development phases are strictly separated. The evaluation of data and learning is possible only after full completion of a development phase, and the resulting gap between the phases of development adds to the length of the whole development process. New approaches, using more efficient clinical trial designs, might shorten development times, while maintaining the integrity of the data. In particular, the so-called 'seamless' phase II/phase III trials, where 'phase III' continues without a pause in recruitment following 'phase II', could expedite drug development significantly and might increase the information available on dose-response.

LE PROBLEMATICHE DA OTTIMIZZARE

✓ Titolo completo della sperimentazione

**studio multicentrico, in doppio cieco, a
tre bracci di trattamento, di Fase 1b/2**

Tipo Sperimentazione:

- ☐ In Medicina Generale/Pediatria di Libera Scelta
- ☒ In strutture ospedaliere
- ☐ Mista
- [Cancella]

✓ **Fase sperimentazione:**

☐ Fase I

...Prima somministrazione nell'uomo... ☐ Sì ☐ No

...Altro: ☐ Sì ☐ No

...Se altro specificare: _____

- ☒ Fase II
- ☐ Fase III
- ☐ Fase IV
- ☐ Bioequivalenza/biodisponibilità





European Medicines Agency

London, 23 March 2006
Doc. Ref. CHMP/EWP/2459/02

**COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE
(CHMP)**

DRAFT

**REFLECTION PAPER ON METHODOLOGICAL ISSUES IN CONFIRMATORY
CLINICAL TRIALS WITH FLEXIBLE DESIGN AND ANALYSIS PLAN**

DRAFT AGREED BY THE EFFICACY WORKING PARTY	11 January 2006
ADOPTION BY CHMP FOR RELEASE FOR CONSULTATION	23 March 2006
END OF CONSULTATION (DEADLINE FOR COMMENTS)	30 September 2006

COMPITI E VALUTAZIONI DEL CE

- EMENDAMENTI

sostanziali / non sostanziali:

- INCLUSION / EXCLUSION CRITERIA
- RICALCOLO della dimensione campionaria
- MODIFICA dell'endpoint primario
- DROP-LOSER and ADD-ARM DESIGN
- MODIFICA POSOLOGIE,
ECC.....

Adaptive Design Theory and Implementation Using SAS and R by CHANG M., Chapman&Hall, 2008.

of adaptive designs ("The Pink Sheet", Dec. 18, 2006, p.24). Companies should begin a dialogue about adaptive designs with FDA medical officers and statisticians as early as a year before beginning a trial as suggested by Dr.Robert Powell from FDA ("The Pink Sheet", Dec. 18, 2006, p.24).

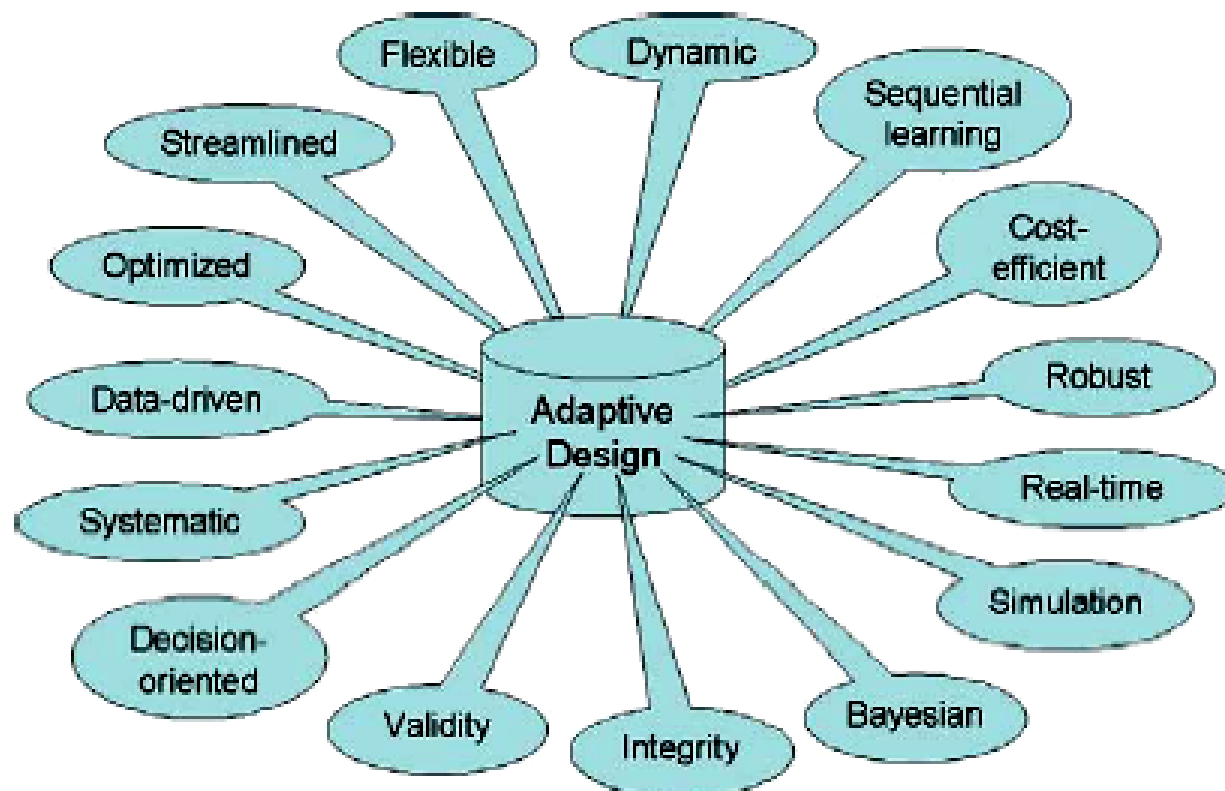


Figure 1.9: Characteristics of Adaptive Designs

IL RUOLO DEL BIOSTATISTICO:

- L'estrinsecazione di competenze "specifiche"
- La condivisione delle competenze "specifiche"
- La formazione di competenze "specifiche"
- L'interazione (interna / esterna) per l'ottimizzazione

**MA REALISTICI DUBBI SULL'EFFETTIVA
DISPONIBILITÀ DI TEMPO PER**

**COME SARANNO PUBBLICATI GLI STUDI
APPROVATI DAL CE ?**

LO STUDIO “ PROGRESS “

ARTICLES

Articles

Lancet 2001; **358**: 1033–41

See Commentary page 1026

Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack

*PROGRESS Collaborative Group**

Nota ai Comitati Etici sugli Aspetti della Distorsione dei Risultati di Sperimentazioni Cliniche Controllate in Sede di Pubblicazione su Riviste Scientifiche: il Caso dello Studio PROGRESS.

Bruno Mario CESANA(1), Ettore MARUBINI (2)

1. Dipartimento di Scienze Mediche e Biotecnologie, Sezione di Statistica Medica e Biometria, Facoltà di Medicina, Università degli Studi di Brescia,
V.le Europa 11, 25123 Brescia

2. Istituto di Statistica Medica e Biometria, Facoltà di Medicina,
Università degli Studi di Milano.
Via G. Venezian 1, 20133 Milano

LO STUDIO “ PROGRESS “

Methods

Potentially eligible individuals entered a 4-week prerandomisation run-in period during which they received open-label perindopril (2 mg daily for 2 weeks, followed by 4 mg daily for another 2 weeks). Participants who adhered to, and tolerated, the run-in treatment were randomly assigned, on a double-blind basis, continued active therapy or matching placebo. Active treatment comprised a flexible regimen based on perindopril (4 mg daily) with the addition of indapamide (2.5 mg daily, except in Japan where the dose was 2.0 mg daily) in patients for whom the responsible physician judged there to be no specific indication for or contraindication to treatment with a diuretic. Patients assigned placebo received placebo tablets identical in appearance to perindopril, and those for whom the attending physician judged there to be no specific indication for or contraindication to treatment with a diuretic also received placebo tablets identical in appearance to indapamide. The rationale for allowing the use of combination therapy was to maximise the size of the blood pressure reduction achieved.

el verificarsi di un
biettivi secondari
after 6-12 months
principali eventi
morte per causa
lini Mental State

o treatment with a
indapamide (2.5
atching placebos”.
ano randomizzati
essere continuato

LO STUDIO “ PROGRESS “

Il principale obiettivo dello studio era costituito dalla prevenzione del verificarsi di un episodio di stroke (either ischaemic or haemorrhagic) secondario; gli obiettivi secondari erano costituiti dallo stroke fatale o disabilitante (with disability assessed after 6-12 months after the stroke using the Lindley classification system), il totale dei principali eventi cardiovascolari (stroke, myocardial infarction or cardiovascular death), la morte per causa cardiovascolare e la dementia (assessed at annual visits using the Mini Mental State Examination).

I pazienti eleggibili e “without an indication for or contraindication to treatment with a diuretic” erano randomizzati al trattamento con perindopril (4 mg/die) più indapamide (2.5 mg/die, eccetto che in Giappone dove la dose era di 2 mg/die) o due “matching placebos”. Invece i pazienti “with an indication for or contraindication to a diuretic” erano randomizzati al solo perindopril o al rispettivo placebo. Infine, il trattamento doveva essere continuato per almeno 4 anni.

LO STUDIO “ PROGRESS “

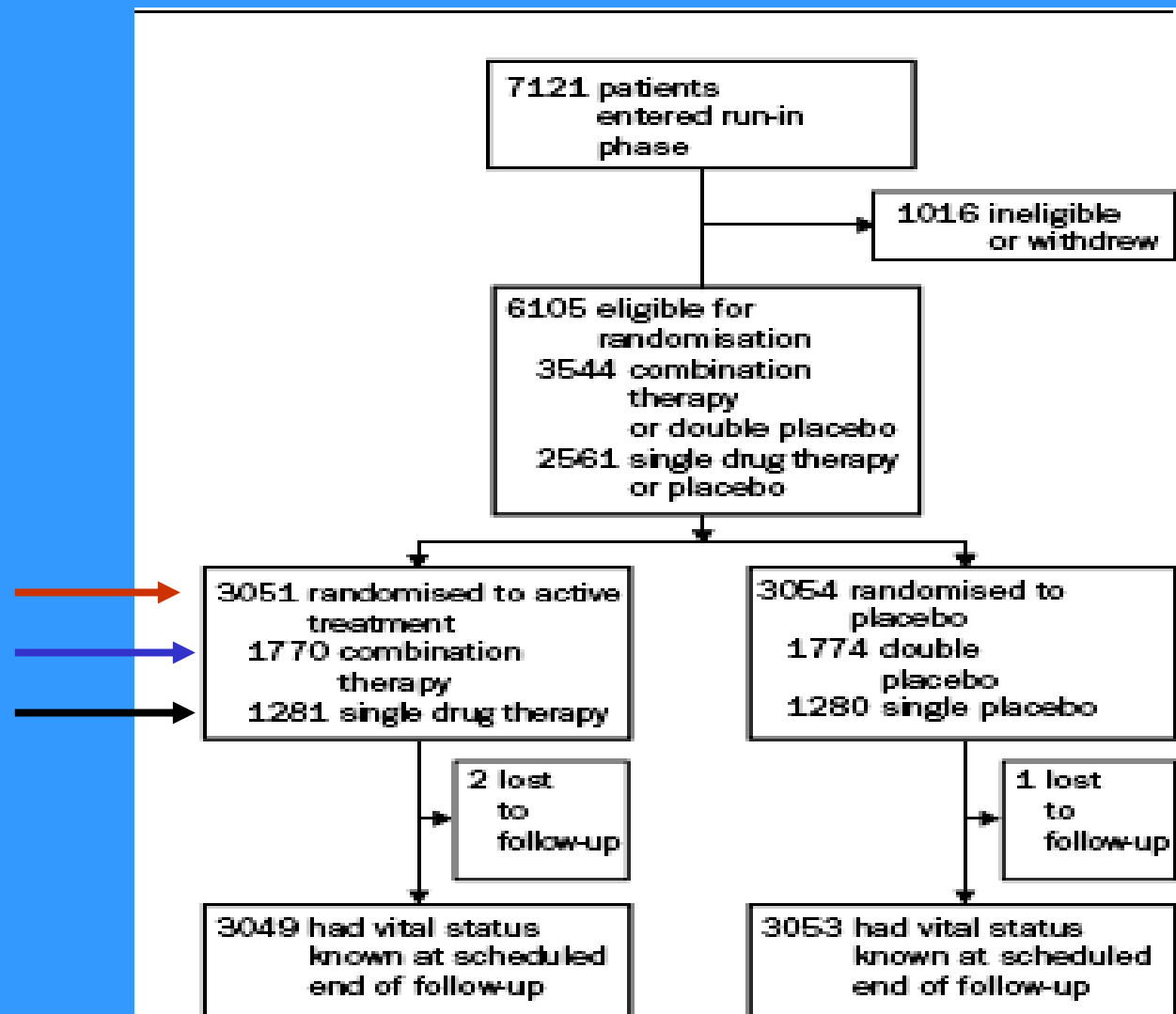


Figure 1: Trial profile

LO STUDIO “ PROGRESS “

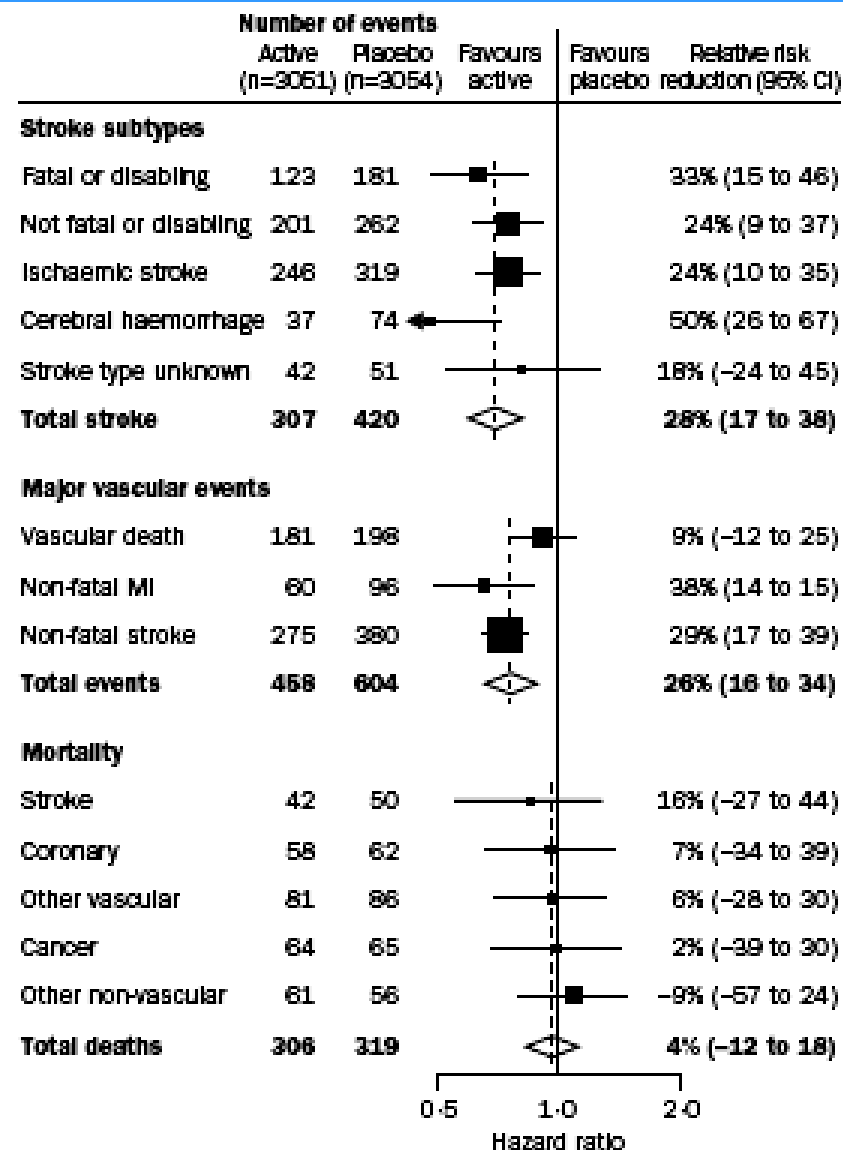


Figure 4: Effects of study treatment on stroke subtypes, major vascular events, and deaths

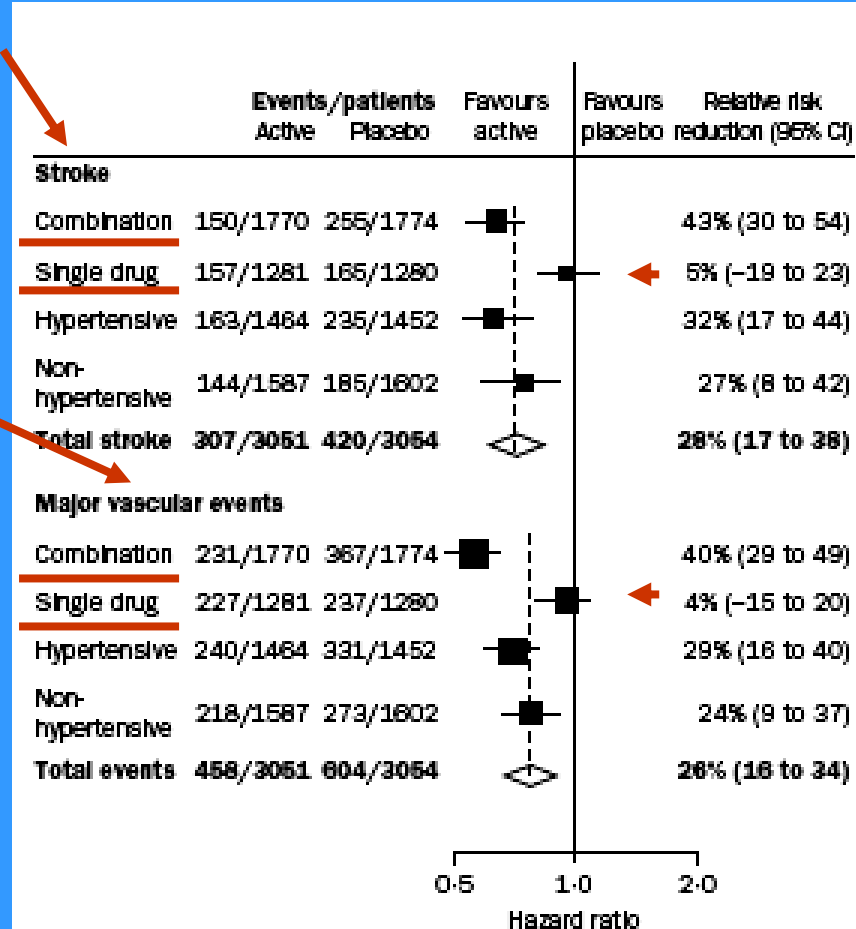


Figure 5: Effects of study treatment on stroke and major vascular events in subgroups of patients

Hazard ratios (and 95% CIs) for hypertensive and non-hypertensive subgroups standardised to study-wide proportions of patients for whom combination or single drug therapy was planned. p values for homogeneity (combination therapy vs single drug therapy) both <0.001. p values for homogeneity (hypertensive vs non-hypertensive) both >0.6. Conventions as in figure 4.

LO STUDIO “ PROGRESS “

→ **Interpretation** This blood-pressure-lowering regimen reduced the risk of stroke among both hypertensive and non-hypertensive individuals with a history of stroke or transient ischaemic attack. Combination therapy with perindopril and indapamide produced larger blood pressure reductions and larger risk reductions than did single drug therapy with perindopril alone. Treatment with these two agents should now be considered routinely for patients with a history of stroke or transient ischaemic attack, irrespective of their blood pressure.

Lancet 2001; **358**: 1033–41

See Commentary page 1026

*Members listed at end of paper

Correspondence to: PROGRESS Collaborative Group, c/o Institute for International Health, University of Sydney, PO Box 576, Newtown, Sydney, NSW 2042, Australia
(e-mail: progress@ih.usyd.edu.au)

LO STUDIO “ PROGRESS “

The PROGRESS trial three years later: time for a balanced report of effectiveness

BMJ, 23 October 2004, 968

Richard Wennberg, Camilla Zimmermann

Has the use of the phrase “perindopril based blood pressure lowering regimen” resulted in an oversimplistic and hence inaccurate interpretation of the results of the PROGRESS trial creeping into the literature and clinical practice?

Any doctor who keeps up to date with the stroke literature will be familiar with PROGRESS—the perindopril protection against recurrent stroke study,¹ a clinical trial which had resulted, by February 2004, in more than 35 ancillary publications. The aim of the study was to “resolve clinical uncertainty about the efficacy and safety of routine blood-pressure-lowering therapy for individuals with a history of stroke or transient ischemic attack.”¹ The trial found that blood pressure lowering was safe and effective, but three years after its publication, the optimal antihypertensive regimen for secondary stroke prevention remains unclear. The title of the study, together with its results as reported, may lead the unwary reader to conclude that perindopril used alone protects against recurrence of stroke. Although this was actually not a finding of PROGRESS, the study design and data presentation obfuscate this fact rather than making it clear.

LO STUDIO “ PROGRESS “

CONCLUSIONI



Lo studio PROGRESS era stato pianificato con l'intenzione di far emergere una differenza statisticamente significativa a favore della terapia combinata che, però, è stata sempre presentata come una terapia basata sul perindopril; ciò è definibile come “designing for success” (13). Ci si rende conto che non era senz'altro facile che nel 1994 - 1995 un Comitato Etico potesse cogliere i limiti metodologici dello studio e dell'analisi statistica pianificata nel protocollo; comunque prendiamo ed impariamo la lezione di come sia opportuno avere una posizione sostanzialmente sospettosa sulle possibili distorsioni dei risultati che la pubblicazione dello studio potrà presentare.

E' evidente che in situazioni estremamente trasparenti i risultati non potranno essere “aggiustati ad hoc” se non ricorrendo alla contraffazione degli stessi; viceversa, situazioni non ben definite potranno essere abilmente utilizzate e strumentalizzate per fini che non si possono proprio definire disinteressati.