

La necessaria e possibile complementarietà delle discipline su descrittori, endpoints, correlazioni

Il punto di vista del clinico

Enrico Arosio



Università di Verona – Comitato Etico per le sperimentazioni
cliniche dell'APSS di Trento

La valutazione della rilevanza clinica degli outcome

- Outcome clinicamente rilevante/outcome surrogato
- Stratificazione degli outcome secondo il sistema GRADE
- Le ricadute sulla ricerca *profit* e *no profit*

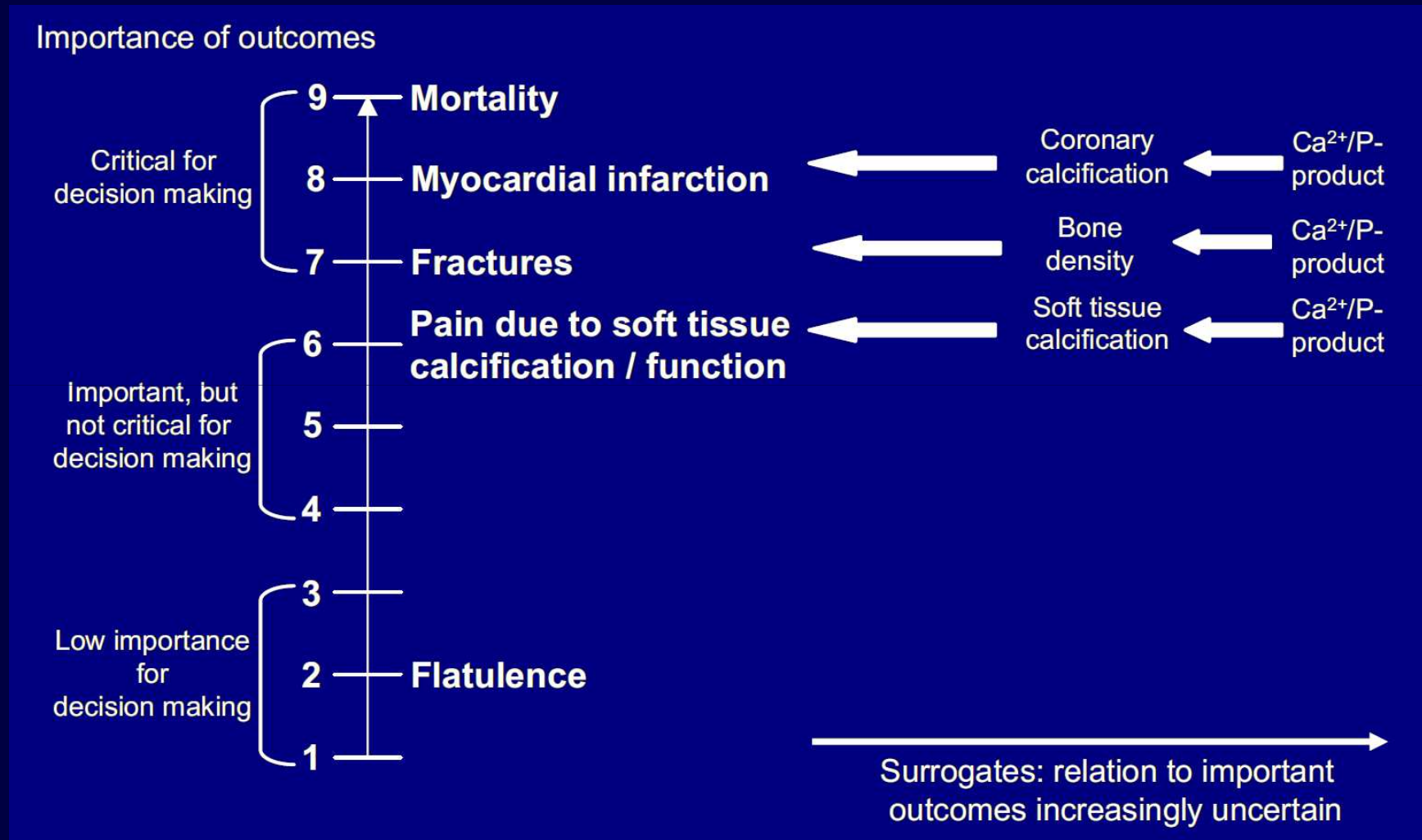
Qualità degli outcome

- **Outcome clinicamente rilevante:** evento clinico, correlato all'evoluzione di una patologia, importante per il paziente, cioè una misura diretta di come il paziente si sente, funziona e vive (feels, function or survives). Ad es. mortalità, infarto miocardico, amputazione, ma anche qualità della vita.
- **Outcome surrogato:** variabile fisiologica, metabolica o anatomica misurata con test di laboratorio o strumentali ritenuta in relazione con un end-point clinicamente rilevante
- **Outcome intermedio:** outcome surrogato validato da studi che ne dimostrano la predittività su un end-point clinicamente rilevante

Criteri di accettabilità per outcome intermedio

1. Esiste un **associazione stretta, indipendente e consistente** tra l'end-point surrogato e quello clinicamente rilevante? Questo primo criterio è necessario ma non sufficiente.
2. Esistono evidenze sperimentali da RCT condotte con **altre classi di farmaci**, che il miglioramento dell'end-point surrogato ha determinato un miglioramento di quello clinicamente rilevante?
3. Esistono evidenze sperimentali da RCT condotte con **farmaci della stessa classe**, che il miglioramento dell'end-point surrogato ha determinato un miglioramento di quello clinicamente rilevante?

Rilevanza degli outcome secondo GRADE



Aspetti critici per la ricerca profit

- Si rischia di non considerare rilevanti gli outcome legati alla qualità della vita, sia perché **l'importanza di un sintomo** (es. flatulenza) è **valutabile più dal paziente** che dallo sperimentatore, sia perché essendo outcome soggettivi tendono ad essere ritenuti inaffidabili dagli statistici.
- A tal riguardo, può essere accettabile uno **studio di non inferiorità** di un farmaco per efficacia non solo per valutare una superiorità sulla sicurezza (**riduzione avventi avversi**) ma anche una superiorità sulla qualità della vita (**riduzione effetti collaterali**)?
- Un aspetto che andrebbe invece più enfatizzato in un periodo di risorse limitate è la valutazione anche **dell'impatto economico** dei trattamenti proposti, al fine di garantirne poi la **sostenibilità e accessibilità**.

Considerazioni sulla ricerca no profit

- La complessità della documentazione richiesta dai CE e la difficoltà di applicare criteri che spesso sembrano **tarati per studi su farmaci e/o dispositivi non ancora in commercio** ha sicuramente ridotto la ricerca indipendente.
- Nella ricerca no profit andrebbero valorizzati gli aspetti innovativi e di curiosità scientifica (basata su validi presupposti teorici) anche quando non vi sia una immediata ricaduta clinica per il paziente, dal momento che è proprio il succedersi di osservazioni confermate che consente il progredire delle conoscenze e, in ultimo, della qualità dell'assistenza.
- Andrebbe prevista una certa elasticità per consentire anche studi con numerosità ridotte (studi pilota, proof of concept) nella valutazione di farmaci con indicazioni già registrate, nonché la possibilità di accedere a dati storici per studi retrospettivi.

Grazie per
l'attenzione!

