



COLMARE LE AREE GRIGIE DELL'EVIDENZA SCIENTIFICA: MIGLIORARE GLI STUDI OSSERVAZIONALI

Gli studi clinici controllati e randomizzati (*Randomized Controlled Trial*, RCT) sono insostituibili per valutare l'efficacia di nuovi farmaci e ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio. Tuttavia, presentano diversi limiti: i soggetti anziani e a rischio di eventi avversi sono deliberatamente esclusi dallo studio e tutte le deviazioni dal protocollo, come la ridotta aderenza al trattamento, sono minimizzate da uno stretto monitoraggio del paziente, di difficile se non impossibile attuazione nella pratica clinica. Inoltre, gli RCT generalmente non hanno la potenza sufficiente per valutare gli effetti avversi di lungo termine.

Ma esiste un ulteriore aspetto del problema. Anche studi di grandi dimensioni, di lunga durata e molto costosi non sempre riescono a colmare certe "aree grigie" della farmacoepidemiologia.

Il **Dipartimento di Epidemiologia della Regione Lazio** sta conducendo dei progetti di ricerca su come analizzare e valutare l'efficacia delle terapie farmacologiche croniche nella reale pratica clinica.

Cosa sappiamo

Lo studio TORCH è stato disegnato per valutare le terapie farmacologiche nel trattamento della BroncoPneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), la quarta causa di morte in Europa e negli Stati Uniti. Nonostante le grandi risorse, non è ancora stato definitivamente chiarito il ruolo dei cortisonici inalatori nella gestione di questa patologia.

Nel tentativo di colmare queste lacune, la comunità scientifica ha reagito con un'ampia produzione di studi non sperimentali basati sull'osservazione della pratica clinica corrente. Tuttavia, anche questi disegni possono produrre risultati molto distorti (*immortal time bias*, effetto utilizzatore sano, *chronology bias*).

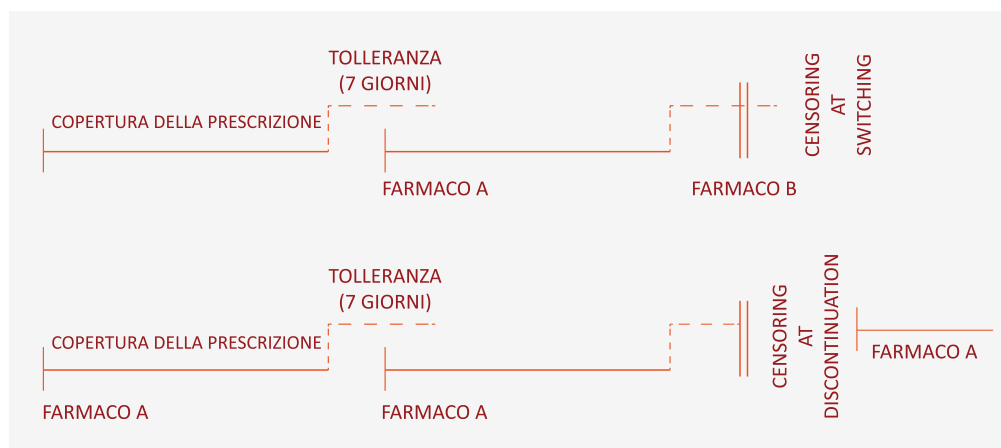


Figura 1. Il censoring at switching design

Chiavi di lettura

Nel 2008, l'epidemiologo Samy Suissa ha individuato più di 20 studi osservazionali affetti da un errore sistematico che portava a considerare protettive terapie che, nella realtà, non avevano alcun beneficio: l'*immortal time bias*.

Anche i presunti, ma in realtà inesistenti, benefici cardiovascolari della terapia ormonale sostitutiva sono il frutto di due distorsioni: l'effetto utilizzatore sano (eterogeneità tra chi assume il farmaco e chi non lo assume) e il *chronology bias* (presenza di pazienti che, all'ingresso dello studio, erano già in trattamento col farmaco in studio).

È prioritario identificare migliori strategie nel disegno degli studi osservazionali, soprattutto se orientati alla valutazione dell'efficacia delle terapie farmacologiche croniche nella reale pratica clinica.

Punti di forza

1. L'elevata numerosità della coorte.
2. La potenza statistica garantita anche a quei disegni, come il *censoring at switching* o il *new users design*, che comportano una sostanziale riduzione del numero di pazienti o di anni-persona.

Limiti

1. La carenza di informazioni cliniche desumibili dalle attuali banche dati di popolazione.
2. Possibile confondimento residuo: il tallone d'Achille di tutti gli studi osservazionali.



Obiettivi della ricerca

Lo studio OUTPUT ha come obiettivo l'applicazione e la valutazione comparativa di alcune tra le più moderne metodologie in ambito osservazionale, tra cui il *censoring at switching*, il *nested case-control* design, l'analisi con covariate tempo-dipendenti e i modelli marginali strutturali, per colmare una di quelle "aree grigie dell'evidenza scientifica" ereditate dallo studio TORCH: l'utilizzo dei cortisonici inalatori nel trattamento della BPCO.

Dai sistemi informativi sanitari sono stati arruolati più di 80.000 pazienti con BPCO da tre regioni italiane: Lazio, Emilia-Romagna e Lombardia.



Tra le metodologie da selezionare per le valutazioni comparative, non dobbiamo dimenticare l'analisi intention to treat, basata sugli intenti iniziali di trattamento e non sui trattamenti effettivamente somministrati. I risultati di questo metodo costituiranno un utile elemento di confronto per tutte le altre metodologie.

Neil Pearce, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK



L'approccio basato sul censoring at switching potrebbe fornire stime distorte se il meccanismo di censuramento risultasse informativo, ovvero, correlato alla prognosi del paziente. Tuttavia, questa distorsione può essere attenuata applicando dei periodi di tolleranza immediatamente successivi alla data del cambio di terapia.

Jeremy Rassen, Brigham & Women's Hospital, Boston, USA

I prossimi passi

In collaborazione col Brigham and Women's Hospital e con la Harvard Medical School di Boston, si confronteranno i risultati ottenuti attraverso le diverse metodologie e se ne valuterà la coerenza.

Questo processo fornirà utili elementi per identificare le strategie ottimali da applicare a quelle coorti di pazienti che assumono i farmaci in modo molto irregolare e che, nel lungo periodo, presentano una molteplicità di principi attivi, con diversi dosaggi e cambi di terapia.

Autori

Mirko Di Martino*, Nera Agabiti*, Lisa Bauleo*, Silvia Cascini*, Ursula Kirchmayer*, Danilo Fusco*, Nicola Magrini**, Carlo Zocchetti¶, Riccardo Pistelli§ e Marina Davoli*. In rappresentanza dello studio OUTPUT.

* Dipartimento di Epidemiologia, Servizio sanitario regionale Lazio, Roma, Italia.

** Agenzia sanitaria e sociale Regione Emilia-Romagna, Bologna, Italia.

¶ Struttura Sistemi di remunerazione e Osservatorio Epidemiologico Direzione Generale Sanità, Regione Lombardia, Milano, Italia.

§ Servizio di Fisiopatologia Respiratoria, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia.

Bibliografia

Suissa S. Immortal time bias in observational studies of drug effects. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007; 16: 241-9.

Ray WA. Evaluating medication effects outside of clinical trials: new-user designs. *Am J Epidemiol.* 2003; 158: 915-20.

Stricker BH, Stijnen T. Analysis of individual drug use as a time-varying determinant of exposure in prospective population-based cohort studies. *Eur J Epidemiol.* 2010; 25: 245-51.

Hernán MA, McAdams M, McGrath N, Lanoy E, Costagliola D. Observation plans in longitudinal studies with time-varying treatments. *Stat Methods Med Res.* 2009; 18: 27-52.