

La programmazione di uno studio clinico: dalla domanda al disegno

L'evoluzione della Scienza



"Ho mal d'orecchio"

2000 AC " Tieni, Succhia questa radice miracolosa"

1000 DC " Quella radice è veleno. Recita questa preghiera"

1850 DC " Questa preghiera è superstizione. Bevi questa pozione"

1940 DC " Questa pozione è veleno. Ingoia questa pillola"

1985 DC " Questa pillola non funziona. Prendi questo antibiotico"

2000 DC " Questo antibiotico non è Biologico e Naturale.
Tieni, succhia questa radice ecobiodinamica"

L'errore nella pratica clinica e nella ricerca clinica

Ricerca clinica

Conoscere

↓
Risolvere un quesito
irrisolto (problema)

↓
**Errore = Soluzione
inadeguata di un
problema scientifico**

Pratica clinica

Riconoscere

↓
Risolvere un quesito già
risolto prima (esercizio)

↓
**Errore = Risultato
scorretto nella soluzione
di un esercizio**

Medicina basata sulle prove (EBM)

L'esperienza e l'intuito clinico sono essenziali ma non sufficienti per la validità e la generalizzabilità delle conclusioni

La forza delle conclusioni dipende da una valutazione critica della conoscenza disponibile, secondo criteri e metodi condivisi e predefiniti

- quali informazioni utilizzare?
- come valutare la qualità della conoscenza disponibile?
- come applicare la conoscenza alla pratica?

La buona ricerca clinica

- Non è etico ciò che non è rilevante scientificamente
- Non è etico ciò che non è corretto metodologicamente
- Non è necessariamente etico ciò che è metodologicamente corretto

Etica e metodologia della ricerca clinica

1. Non è etico ciò che non è scientificamente rilevante

- Uno studio clinico deve rispondere ad un bisogno reale
- La domanda deve essere clinicamente e biologicamente giustificata
- Deve essere garantita la sostanziale 'equipoise' con il trattamento di confronto

Etica e metodologia della ricerca clinica

2. Non è etico ciò che non è metodologicamente corretto

- Uno studio clinico metodologicamente scorretto:
 - può portare a conclusioni inutili, sbagliate, potenzialmente dannose
 - espone a rischi ingiustificati i malati
 - è uno spreco di risorse

Etica e metodologia della ricerca clinica

3. Non è necessariamente etico ciò che è metodologicamente corretto

- studio sostanzialmente irrilevante
- gruppo di controllo inappropriato
- rapporto rischi-benefici ingiustificato
- domanda di non-inferiorità ingiustificata
- interruzione dello studio ingiustificata
- mancata pubblicazione dei risultati

La cattiva ricerca clinica

Uno studio metodologicamente corretto non è necessariamente accettabile sul piano etico

- nel disegno dello studio
- nell'analisi dei dati
- nella pubblicazione dei risultati
- nell'interpretazione dei risultati
- frode scientifica

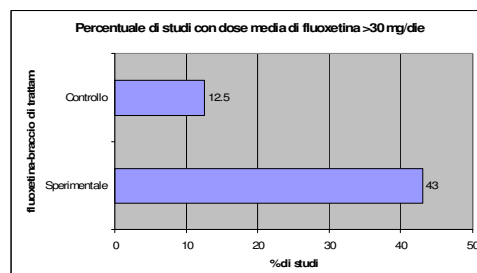


European Journal of Clinical Pharmacology
Publisher: Springer Berlin / Heidelberg
ISSN: 0031-6970 (Paper) 1432-1041 (Online)
DOI: 10.1007/s00228-002-0497-7
Issue: Volume 58, Number 6
Date: September 2002
Pages: 379 - 386

Fluoxetine dose and outcome in antidepressant drug trials

Corrado Barbui, Matthew Hotopf, Silvio Garattini

Results. The systematic search yielded 103 randomised trials. Studies in which fluoxetine was the experimental drug adopted a higher dose regimen than group-2 studies. |



La cattiva ricerca clinica

Uno studio metodologicamente corretto non è necessariamente accettabile sul piano etico

- nel disegno dello studio
- nell'analisi dei dati
- nella pubblicazione dei risultati
- nell'interpretazione dei risultati
- frode scientifica

VOLUME 22 · NUMBER 9 · MAY 1 2004

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY COMMENTS AND CONTROVERSIES

The Ethics of Early Stopping Rules: Who Is Protecting Whom?

Stephen A. Cannistra, *Program in Gynecologic Medical Oncology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA*

Bruce M. Psaty, MD, PhD
Drummond Rennie, MD

Stopping Medical Research to Save Money
A Broken Pact With Researchers and Patients

2128 JAMA, April 23/30, 2003—Vol 289, No. 16

Premature discontinuation of clinical trial for reasons not related to efficacy, safety, or feasibility

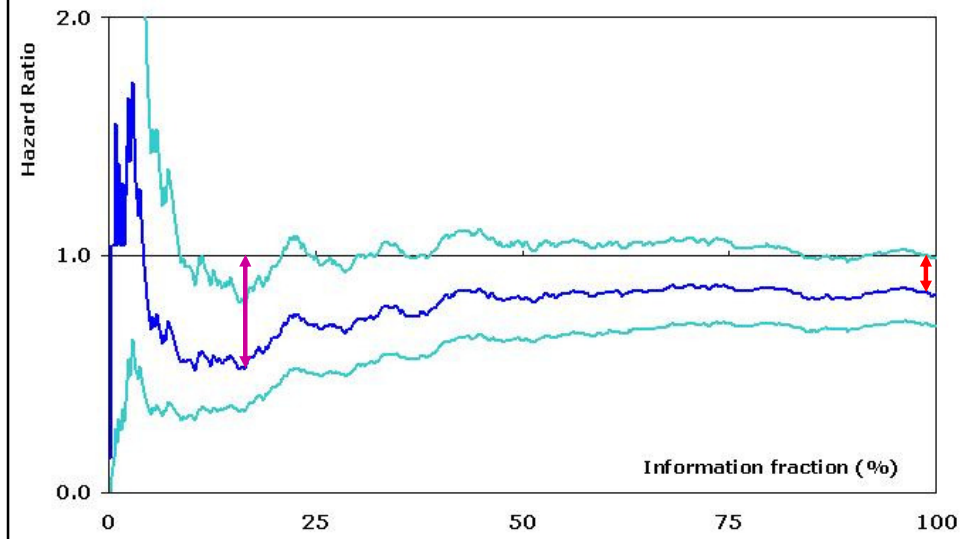
Michel Lièvre, Joël Ménard, Eric Bruckert, Joël Cogneau, François Delahaye, Philippe Giral, Eran Leitersdorf, C  rard Luc, Luis Masana, Philippe Moulin, Philippe Passa, Denis Pouchain, Gérard Siest

Some trials are discontinued prematurely by their sponsor for strategic reasons

Clinical trials should be discontinued only for reasons pertaining to efficacy, safety, or feasibility

Premature discontinuation of trials for strategic reasons deceives the patients, jeopardises the patient-doctor relationship, and harms the medical community

L'interruzione precoce dello studio sovrastima l'effetto



La cattiva ricerca clinica

Uno studio metodologicamente corretto non è necessariamente accettabile sul piano etico

- nel disegno dello studio
- nell'analisi dei dati
- nella pubblicazione dei risultati
- nell'interpretazione dei risultati
- frode scientifica

An-Wen Chan, MD, DPhil
 Asbjorn Hróbjartsson, MD, PhD
 Mette T. Haahr, BSc
 Peter C. Gøtzsche, MD, DrMedSci
 Douglas G. Altman, DSc

Empirical Evidence for Selective Reporting of Outcomes in Randomized Trials

Comparison of Protocols to Published Articles

Figure 2. Total Number of Outcomes per Trial

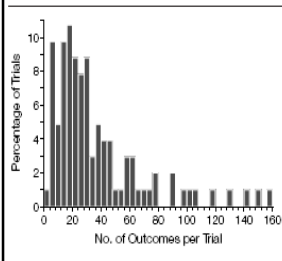
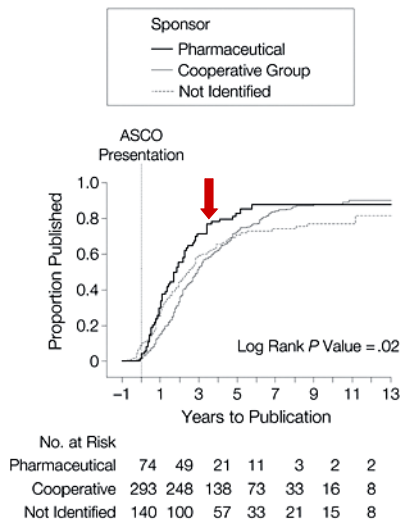


Table 5. Proportion of Trials With Major Discrepancies in the Specification of Primary Outcomes When Comparing Protocols and Published Articles

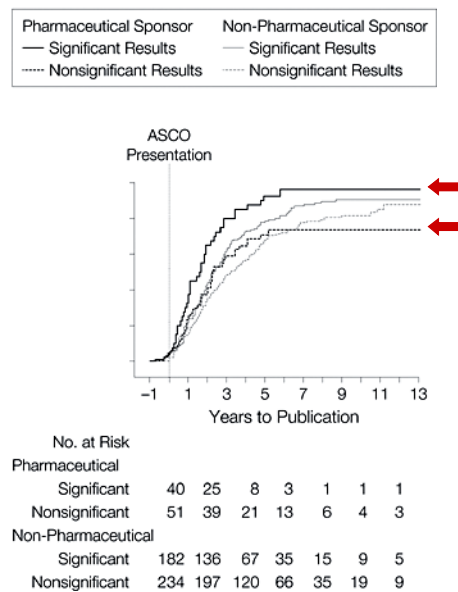
Discrepancy in Published Articles Relative to Protocols	Trials With Discrepancies for ≥ 1 Primary Outcome, No. (%) ^a
Primary outcomes specified in protocols (n = 76 trials)	
Any change to protocol-defined primary outcome	40 (53)
Reported as nonprimary in published articles	26 (34)
Omitted from published articles	20 (26)
Primary outcomes specified in published articles (n = 63 trials)	
Any new primary outcome defined in published articles	21 (33)
Changed from nonprimary in protocol to primary in published articles	12 (19)
Not mentioned in protocol	14 (47)
Any discrepancy in primary outcome (n = 32 trials)[†]	51 (82)

^aTrials were defined as 1 primary outcome in protocols and published articles.
[†]Primary outcomes defined in either protocols or published articles.

A Time to Publication by Sponsorship



B Time to Publication by Type of Result and Sponsorship



Reported Outcomes in Major Cardiovascular Clinical Trials Funded by For-Profit and Not-for-Profit Organizations: 2000-2005

/ 19

Paul M Ridker, MD
Jose Torres, BA

JAMA. 2006;295:2270-2274

Table 2. Proportion of Trials Significantly Favoring Newer Treatments Over Standard of Care

Trials	No./Total %			P for Trend
	Not-for-Profit (n = 104)	Not-for-Profit and For-Profit (n = 62)	For-Profit (n = 137)	
All	51/104 (49.0)	35/62 (56.5)	92/137 (67.2)	.005
Clinical end points	19/55 (34.6)	24/44 (54.6)	64/96 (66.7)	<.001
Drug	17/43 (39.5)	24/46 (54.4)	74/113 (65.5)	.002
Device	4/8 (50.0)	9/13 (69.2)	14/17 (82.4)	.07

Metodo epidemiologici per la clinica _efficacia / 20

La cattiva ricerca clinica

Uno studio metodologicamente corretto non è necessariamente accettabile sul piano etico

- nel disegno dello studio
- nell'analisi dei dati
- nella pubblicazione dei risultati
- nell'interpretazione dei risultati
- frode scientifica

Effect of interpretive bias on research evidence

Ted J Kaptchuk

BMJ VOLUME 326 28 JUNE 2003

Si valutano diversamente le prove a favore o contro le proprie convinzioni

Clinici differenti richiedono una differente intensità delle prove

A posteriori si conclude che dei risultati non previsti sarebbero stati diversi se fossero state diverse le condizioni di studio

La cattiva ricerca clinica

Uno studio metodologicamente corretto non è necessariamente accettabile sul piano etico

- nel disegno dello studio
- nell'analisi dei dati
- nella pubblicazione dei risultati
- nell'interpretazione dei risultati
- frode scientifica

An On-Site Audit of the South African Trial of High-Dose Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer and Associated Publications

By Raymond B. Weiss, Geraldine G. Gill, and Clifford A. Hudis

Purpose: The randomized study reported by Bezwoda et al of high-dose chemotherapy (HDC) for treatment of metastatic breast cancer was audited on site to verify the study results. Additional published studies were reviewed to determine whether they had been subject to the required institutional oversight.

Patients and Methods: Ninety patients were reported to have been randomized and treated on this trial. A log of the names, hospital numbers, entry dates, and regimen received had been provided by the principal investigator. A search of more than 15,000 sets of medical records available from two Johannesburg hospitals was performed to locate records for as many of these 90 patients as possible. Standard auditing techniques were used. Additional clinical trials published by Bezwoda were compared against the minutes of the University of the Witwatersrand Committee for Research on Human Subjects to verify review and approval.

Results: Records for only 61 of the 90 patients could be found. Of these 61, only 27 had sufficient records to verify eligibility for the trial by the published criteria. Of these 27, 18 did not meet one or more eligibility criteria. Only 25 patients appeared to have received their assigned therapy temporarily associated with their enrollment date, and all but three of these 25 received HDC. The treatment details of individual patients were at great variance from the published data. Nine other trials reported by Bezwoda were not reviewed or approved by the appropriate institutional committee despite statements to the contrary in the publications.

Conclusion: The multiple publications of this study do not report verifiable data, and nine other publications coauthored by the principal investigator contain at least one major untrue statement.

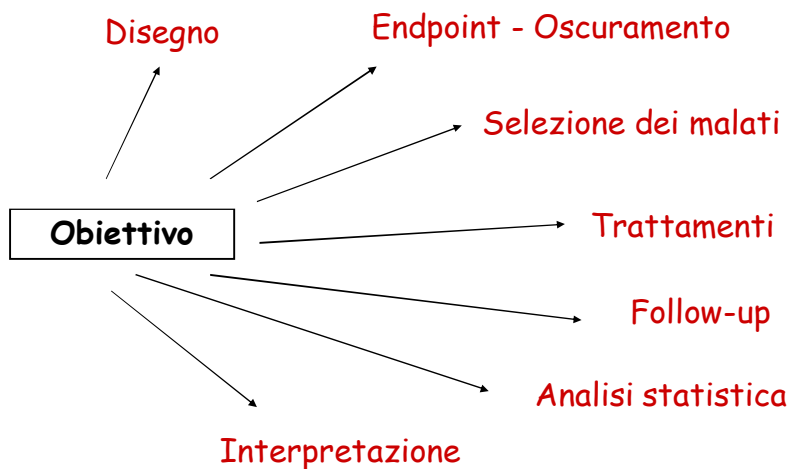
J Clin Oncol 19:2771-2777. © 2001 by American Society of Clinical Oncology.

Le parole chiave della ricerca

- Obiettivo
- Disegno
- Protocollo



L'aspetto più importante di uno studio e' il suo obiettivo primario



Quando uno studio è scientificamente rilevante?

Effettiva utilità o interesse dell'ipotesi oggetto di studio

- biologicamente plausibile
- clinicamente plausibile
- originale
- rilevante clinicamente **qualunque sia il risultato!**
- buon rapporto costi-benefici

Disegno

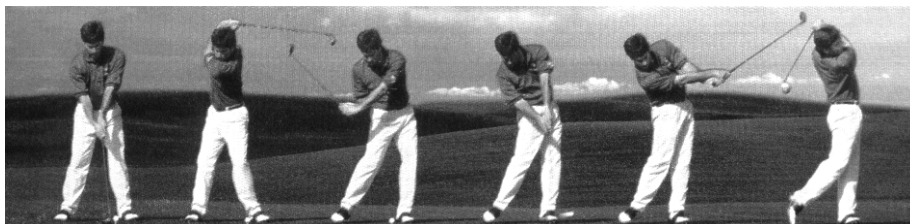
E' la struttura operativa dello studio che permette di giungere a risultati

- credibili
- riproducibili
- generalizzabili

Il protocollo dello studio

- È il documento operativo dello studio
- È il documento per la richiesta di fondi
- È il documento sottoposto all'approvazione dei Comitati etici
- È il documento per la valutazione dell'andamento dello studio
- È il documento storico di riferimento

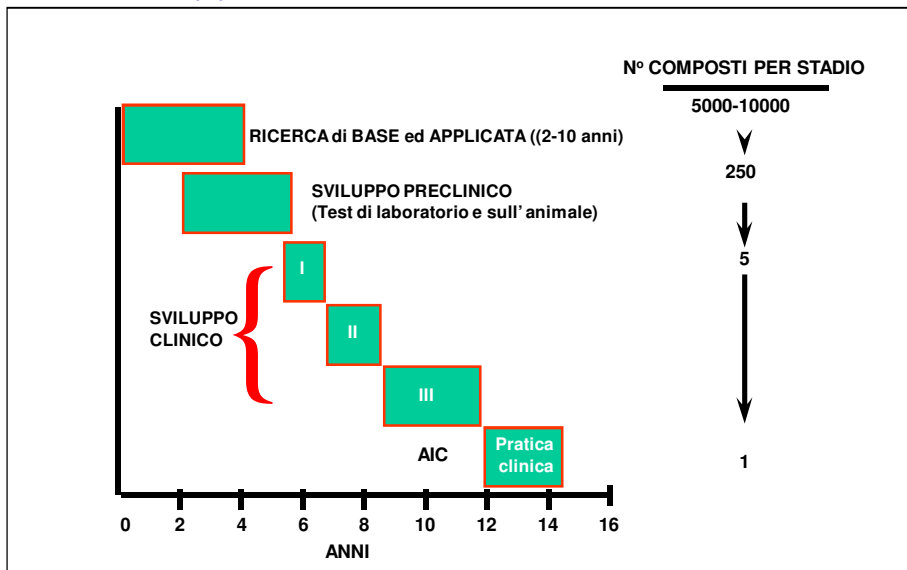
Le fasi di studio



Le domande dell'efficacia per la pratica clinica

1. Che prove esistono che un determinato intervento modifichi positivamente la storia naturale della malattia? → **VALIDITA'**
2. Quanto sono applicabili alla pratica le prove di efficacia? → **GENERALIZZABILITA'**
3. Il trattamento è fattibile nella vostra pratica clinica? → **CLINICA**

Lo sviluppo di un farmaco



Le fasi di studio: domande

FASE 1

Il farmaco può essere usato nell'uomo?

Le fasi di studio

FASE 1

<u>Obiettivi</u>	<u>Soggetti</u>	<u>Numerosità</u>
Farmacocinetica Tossicità	Volontari sani Malati avanzati	20-100

Fase 1 - *Caratteristiche*

- Nuovi trattamenti (o combinazioni)
- Tossicità poco nota
- Incrementi scalari di dose
- Benefici attesi minimi

Le fasi di studio: domande

FASE 1


Il farmaco può essere usato nell'uomo?



FASE 2

Il farmaco agisce sulla malattia?

Le fasi di studio

	<u>Obiettivi</u>	<u>Soggetti</u>	<u>Numerosità</u>
<div style="border: 1px solid red; padding: 2px; display: inline-block;">FASE 1</div> 	Farmacocinetica Tossicità	Volontari sani Malati avanzati	20-100
<div style="border: 1px solid green; padding: 2px; display: inline-block;">FASE 2</div>	Attività terapeutica Tollerabilità a breve termine	Malati	50-200

La fase 2...

- ha lo scopo di determinare se un nuovo trattamento è sufficientemente **sicuro e attivo** da raccomandarne la sperimentazione di fase 3
- non produce conoscenze definitive sulla efficacia di un nuovo trattamento, ma solo informazioni preliminari

Le fasi di studio

FASE 1

Il farmaco può essere usato nell'uomo?



FASE 2

Il farmaco agisce sulla malattia?



FASE 3

Il farmaco migliora la prognosi del malato?

Le fasi di studio

FASE 1

Farmacocinetica
Tossicità

Volontari sani
Malati avanzati

20-100



FASE 2

Attività terapeutica
Tollerabilità a
breve termine

Malati

50-200



FASE 3

Efficacia terapeutica

Malati

300-10.000

Fase 2 - Fase 3

ATTIVITA'

capacità del trattamento di indurre le modificazioni della malattia grazie alle quali si presume che l'ammalato possa avere un beneficio

EFFICACIA

capacità del trattamento di indurre un beneficio clinico negli ammalati ai quali viene somministrato

La distinzione fra attività ed efficacia

<u>Patologia</u>	<u>Efficacia</u>	<u>Attività</u>
Ipertensione	Riduzione incidenza/mortalità cardiovascolare	Riduzione della pressione arteriosa
Cancro	Aumento della sopravvivenza	Riduzione della massa tumorale
AIDS	Aumento della sopravvivenza Ritardo nella progressione clinica	Aumento dei CD4 Riduzione della carica virale
Epatiti croniche	Aumento della sopravvivenza Ritardo nella progressione alla cirrosi	Riduzione delle transaminasi Riduzione della carica virale

Le fasi di studio

<u>Fase</u>	<u>Obiettivi</u>	<u>Soggetti</u>	<u>Numerosità</u>
I	Farmacocinetica Tossicità	Volontari sani Malati avanzati	20-100
II	Attività terapeutica Tollerabilità a breve termine	Malati	50-200
III	Efficacia terapeutica (condizioni controllate)	Malati	300-10.000
IV	Efficacia terapeutica (pratica clinica) Farmacovigilanza	Malati	> 10.000