

La programmazione di uno studio clinico: dalla domanda al disegno

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

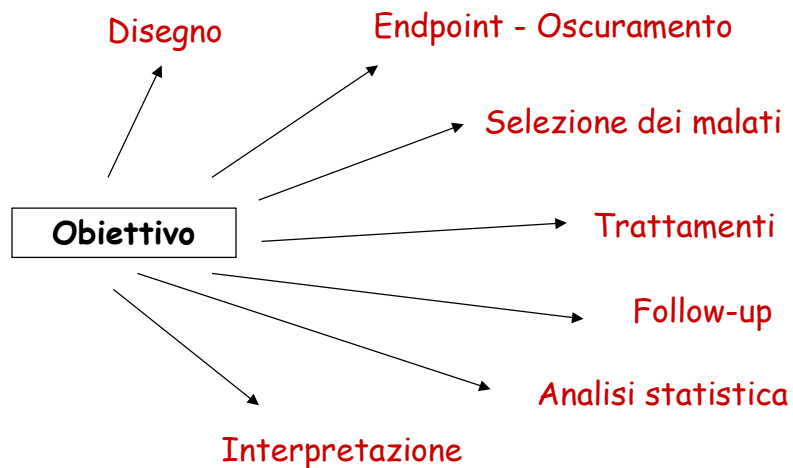
Etica e metodologia della ricerca clinica

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

Metodo epidemiologici per la clinica efficacia / 7

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

Il disegno secondo la fase di studio




Le fasi di studio

	<u>Obiettivi</u>	<u>Soggetti</u>	<u>Centrati su</u>
FASE 1	Farmacocinetica Tossicità	Volontari sani Malati avanzati	Farmaco

Fase 1 - *Caratteristiche*

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

Le fasi di studio

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

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

	<u>Obiettivi</u>	<u>Soggetti</u>	<u>Centrati su</u>
FASE 1	Farmacocinetica Tossicità	Volontari sani Malati avanzati	Farmaco
FASE 2	Attività terapeutica Tollerabilità a breve termine	Malati	Malattia
FASE 3	Efficacia terapeutica	Malati	Malato

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>Centrati su</u>
I	Farmacocinetica Tossicità	Volontari sani Malati avanzati	Farmaco
II	Attività terapeutica Tollerabilità a breve termine	Malati	Malattia
III	Efficacia terapeutica (condizioni controllate)	Malati	Malato
IV	Efficacia terapeutica (pratica clinica) Farmacovigilanza	Malati	Malato

Che cos'è l'effetto' di un trattamento?

L'effetto di un trattamento è la differenza fra l'evoluzione della malattia osservata nel soggetto in seguito al trattamento e quella che si sarebbe invece osservata **se** il trattamento non fosse stato attuato

L"effetto' del trattamento ...

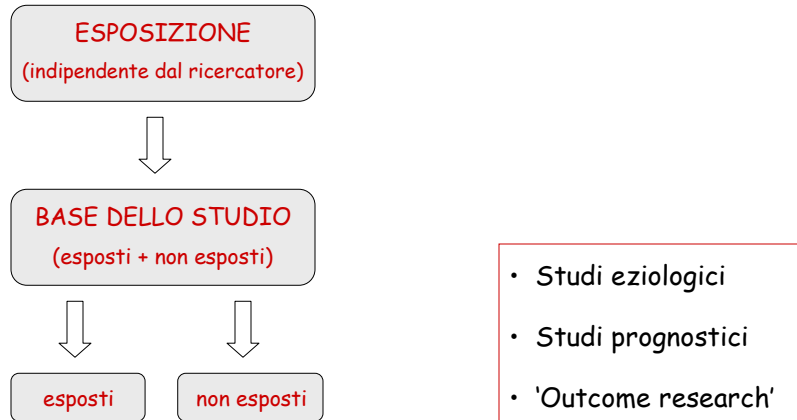
... non è misurabile direttamente

... può essere definito solo rispetto a una qualche alternativa

... va definito operativamente: va definita cioè a quale delle possibili risposte si fa riferimento quando si valuta l'efficacia

Il disegno secondo il ruolo
del ricercatore:
studi osservazionali e
sperimentali

Studi osservazionali



Studi osservazionali e sperimentali



Studi sperimentali

- Studi non controllati
- Studi controllati non randomizzati
- Studi controllati randomizzati



Studi non controllati

- PROBLEMI**
- variabilità del decorso
 - selezione della popolazione studiata
 - regressione verso la media
 - effetto 'placebo'



Regressione verso la media: pressione sistolica

<u>Classe</u>	<u>Penultima visita</u>	<u>Ultima visita</u>	<u>Differenza</u>
110-119	110.9	118.1	7.2
120-129	121.2	127.1	5.9
130-139	131.4	134.3	2.8
140-149	140.8	140.5	-0.3
150-159	151.0	146.7	-4.3
160-169	160.1	148.1	-12.0
170-179	170.2	158.8	-11.5
180-189	180.4	160.7	-19.7

Differenza media -1.5 mm Hg

Regressione verso la media: pressione sistolica

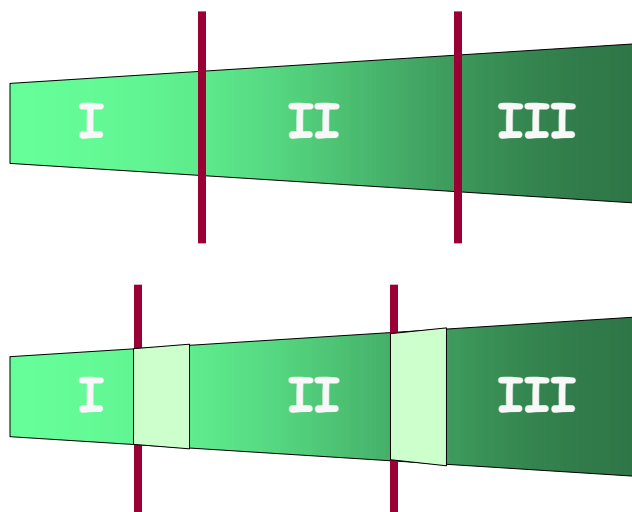
<u>Classe</u>	<u>Penultima visita</u>	<u>Ultima visita</u>	<u>Differenza</u>
160-169	160.1	148.1	-12.0
170-179	170.2	158.8	-11.5
180-189	180.4	160.7	-19.7

Differenza media -14.1 mm Hg!

Studi con controlli storici



Variazione nelle modalità di assistenza: La migrazione di stadio



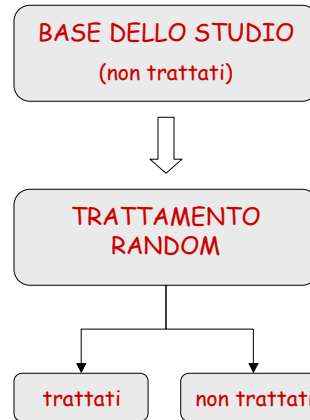
Il disegno secondo la modalità di assegnazione del trattamento: studi randomizzati

Studi con controlli paralleli



Studi controllati randomizzati (RCT)

- non prevedibile
- verificabile
- (bilanciata)



Randomizzazione: come?

Come assegnare i pazienti al trattamento?

Adeguate

- centralizzata telefonica
- farmacia centralizzata
- buste chiuse opache

Inadeguate

- Pari/dispari
- Giorni alterni
- Liste di randomizzazione presso il centro

Randomizzazione semplice

Come generare la sequenza casuale?

- tabelle di numeri casuali
- generazione al computer

Rapporto 1:1

- 6 1 2 6 9 6 4 5 0 3 7 ...
- S C S S C S S C S C C ...

Randomizzazione semplice

Come generare la sequenza casuale?

- tabelle di numeri casuali
- generazione al computer

Rapporto 1:2

- 6 1 2 6 9 6 4 5 0 3 7 ...
- C S S C C C C C - S C ...

Randomizzazione stratificata

Come generare la sequenza casuale?

- tabelle di numeri casuali
- generazione al computer
- stratificata
- a blocchi (*SCSC - CCSS - SCCSSC ...*)
- minimizzazione

Minimizzazione

<u>Strato</u>	<u>S</u>	<u>C</u>
• PS: 0	19	20
1	13	12
2	8	7
• Stadio: III	31	31
IV	9	8
• Età: < 50	18	17
≥ 50	<u>22</u>	<u>22</u>
	46	45

Il nuovo paziente avrà C



Come è stata condotta la randomizzazione?

Staszewski et al. JAMA 2001

Randomizzazione a blocchi bilanciati ogni 8 soggetti stratificata per livello iniziale di HIV-RNA.

La randomizzazione era centralizzata telefonicamente presso il centro di coordinamento

Randomizzazione: perché?

- Ripartisce casualmente fra i gruppi i fattori prognostici (noti e ignoti)
- Elimina gli errori sistematici nell'assegnazione dei trattamenti ai malati (consapevoli e inconsapevoli)
- Garantisce la validità dei test statistici
- Facilita il riconoscimento di effetti di entità moderata
- I risultati sono più credibili
- E' il modo più eticamente accettabile di assegnare i malati ai trattamenti confrontati

La piramide dell'evidenza



Il β -carotene nella prevenzione dei tumori

S. osservazionali: l'assunzione di β -carotene riduce il rischio di cancro polmonare

Alpha-tocopherol beta-carotene cancer prevention study (NEJM 1994): l'assunzione di β -carotene non riduce l'incidenza di cancro polmonare nei maschi fumatori e può essere dannoso

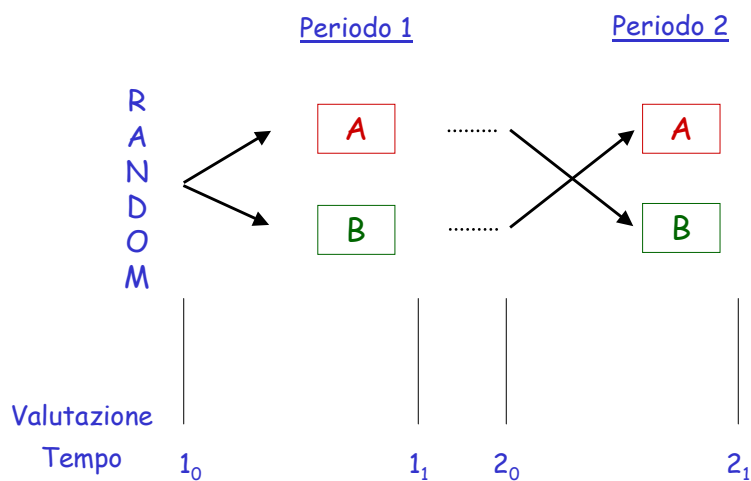
Beta-carotene and retinol efficacy trial (NEJM 1996): l'assunzione di β -carotene non riduce l'incidenza di cancro polmonare nei soggetti ad alto rischio e può essere dannoso

Physicians' Health Study (NEJM 1996): l'assunzione di β -carotene non riduce l'incidenza di cancro polmonare, né di malattie cardiovascolari né di morte, nei maschi sani

La gerarchia dell'evidenza

- I Evidenza derivante da almeno uno studio randomizzato ben condotto
- II.1 Evidenza derivante da più studi controllati non randomizzati ben condotti
- II.2 Evidenza derivante da più studi analitici prospettivi o retrospettivi ben condotti, preferibilmente da più centri o gruppi di ricerca
- II.3 Evidenza derivante da più serie temporali o da studi non controllati con effetti 'straordinari'
- III Opinione di esperti, studi descrittivi, casi aneddotici

Gli studi crossover



Gli studi crossover

Presupposto

Comparabilità fra le somministrazioni successive

- effetto di trascinamento ('carry-over')
- effetto di periodo

Gli studi crossover: quando?

- Rapido effetto del trattamento e rapida scomparsa dell'effetto
- Intervallo sufficientemente lungo fra le somministrazioni successive ('washout')
- Eventuale ripetizione dei trattamenti ad intervalli variabili
- Irrilevante proporzione di pazienti perduti allo studio
- Randomizzazione dell'ordine di trattamento