

## Introduzione alla epidemiologia

L. Boni



---

---

---

---

---

---

---

---

## Campi di applicazione dell'epidemiologia



### Sanità pubblica:

- sorveglianza
- prevenzione
- valutazione

### Clinica:

- diagnosi
- prognosi
- terapia

---

---

---

---

---

---

---

---

## La farmacoepidemiologia



- Si occupa sia dell'efficacia sia dei rischi dei farmaci nelle popolazioni
- Utilizza metodi epidemiologici

---

---

---

---

---

---

---

---

## Studio della relazione causale



terapia : trattamento  
eziologia : fattore causale  
sistema sanitario : servizi

---

---

---

---

---

---

---

---

## Studio della relazione causale



massa costante di gas a temperatura costante    ↑    pressione    →    ↓    volume  
barra di metallo    ↑    temperatura    →    ↑    lunghezza

---

---

---

---

---

---

---

---

## Studio della relazione causale



infezione con il mycobacterium tuberculosis    →    tubercolosi clinica

---

---

---

---

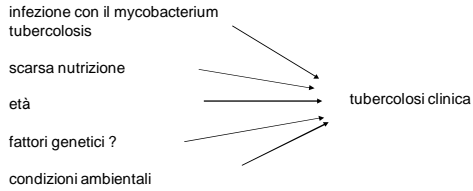
---

---

---

---

## Studio della relazione causale



---

---

---

---

---

---

---

---

## Studio della relazione causale



causa: un fattore è causa di un evento se attraverso la sua azione è in grado di incrementare la frequenza con cui si verifica l'evento stesso

---

---

---

---

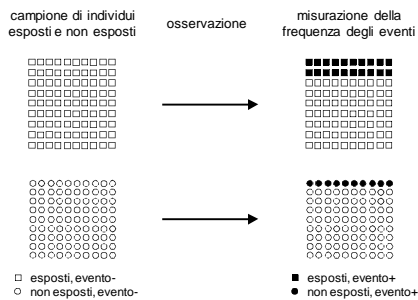
---

---

---

---

## Studio di coorte



---

---

---

---

---

---

---

---

## Studio caso-controllo

misurazione della  
frequenza di esposizione



■ evento+, esposti    ● evento+, non esposti  
□ evento-, esposti    ○ evento-, non esposti

campione di  
casi e controlli



◆ evento+, esposizione sconosciuta  
◇ evento-, esposizione sconosciuta

---

---

---

---

---

---

---

---

## Tipi di studio in funzione del tempo

solo presente:  
studi cross-sezionali

presente e passato:  
studi retrospettivi

presente e futuro:  
studi prospettici

---

---

---

---

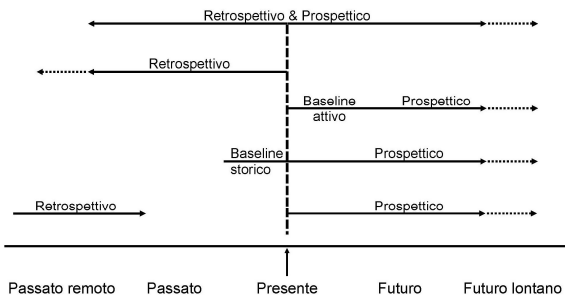
---

---

---

---

## Disegno dello studio




---

---

---

---

---

---

---

---

## Disegno dello studio



Metodo di campionamento	Relazione temporale	Tipo di analisi
<b>COORTE</b> Selezione basata sull'esposizione	Prospettico, retrospettivo, o cross-sezionale	Coorte
<b>DI INTERVENTO</b> L'esposizione è assegnata	Prospettico	Coorte
<b>CASO-CONTROLLO</b> Selezione basata sull'outcome	Retrospettivo, o cross-sezionale	Caso-controllo
<b>SURVEY</b> Popolazione definita o campione da essa estratto	Cross-sezionale, o retrospettivo	Survey

---

---

---

---

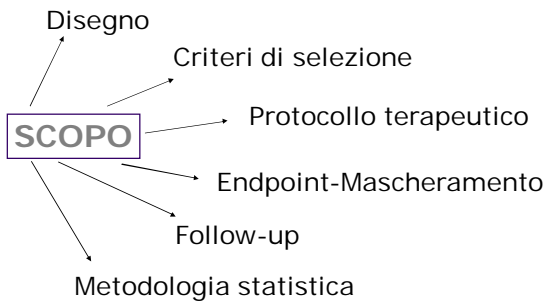
---

---

---

---

## L'aspetto più importante di uno studio è il suo scopo primario...




---

---

---

---

---

---

---

---

## Studi di intervento

un nuovo comportamento è in grado di indurre un beneficio clinico ?



- Limitati allo studio di fattori di esposizione che potenzialmente determinano un beneficio clinico
- Confrontabilità (randomizzazione)
- Mascheramento
- Costi
- Eticità

---

---

---

---

---

---

---

---

## Studi di coorte

quali sono gli effetti di una particolare esposizione ?



- Non si applica alcun tipo di intervento  
→ studio osservazionale
- Relazione temporale causa-effetto appropriata
- Lunga durata
- Numero degli eventi attesi

---

---

---

---

---

---

---

---

### RISULTATI DI UNO STUDIO DI COORTE

Esposizione	Numero di nuovi nati			Prevalenza di malformazioni (%)
	Malformati	Non malformati	Totale	
Epilessia	32	273	305	10.49
No epilessia	3216	46761	49977	6.43

Rischio relativo (RR):  $10.49 / 6.43 = 1.63$   
Odds ratio (OR):  $(32/273) / (3216/46761)$



---

---

---

---

---

---

---

---

### RISULTATI DI UNO STUDIO DI COORTE

Attività fisica	Morti per malattia coronarica	Anni-uomo di osservazione (migliaia)		Tasso di mortalità x 10000 anni-uomo
		Lieve o moderata	Elevata	
Lieve o moderata	62	17.6	11.0	35.2
Elevata	20	11.0	18.2	18.2

Rischio relativo (RR):  $18.2 / 35.2 = 0.52$



---

---

---

---

---

---

---

---

## Studi caso-controllo

quali sono i fattori che hanno causato l'evento ?



- Si possono studiare molteplici fattori prognostici
- Non consentono di stimare il rischio
- Efficienti in termini di dimensione del campione
- *Information bias*
- *Recall bias*
- Apparentemente più semplici da realizzare

---

---

---

---

---

---

---

---

### RISULTATI DI UNO STUDIO CASO-CONTROLLO

	Numero di casi	Numero di controlli
Esposti (uno o più precedenti nati morti)	141	133
Non esposti (nessun precedente nato morto)	1250	4867
	1391	5000

Odds ratio (OR):  $(141 \times 4867) / (133 \times 1250) = 4.13$



---

---

---

---

---

---

---

---

### LA RELAZIONE CAUSALE NELLA POPOLAZIONE

	Nati anencefali	Nati sani	Nati totali
Uno o più precedenti nati morti	141	31.750	31.891
Nessun precedente nato morto	1.250	1.161.850	1.163.100
	1.391	1.193.600	1.194.991

Prevalenza della malformazione:  $1.391 / 1.194.991 \times 1000 = 1.16$

Odds ratio (OR):  $(141 / 31.750) / (1.250 / 1.161.850) = 4.13$

Rischio relativo (RR):  $(141 / 31.891) / (1.250 / 1.163.100) = 4.11$



---

---

---

---

---

---

---

---

## Survey

qual è la prevalenza di una determinata condizione ?



- Sono limitati ad osservazioni che possono essere considerate valide solo in uno specifico momento
- Di semplice realizzazione
- *Selection bias*
- Eterogeneità nella rilevazione degli endpoint
- Non dimensionabili

---

---

---

---

---

---

---

---

### RISULTATI DI UNA SURVEY TRASVERSALE

Stato di fumatore dei genitori	Stato di fumatore negli adolescenti		Totale	Prevalenza, fumatore (%)
	Fumatore	Non fumatore		
Uno o entrambi fumatori	3203	2418	5621	57.0
Nessuno fumatore	1601	1508	3109	51.5
			8730	

Prevalence ratio (rischio relativo):  $57.0 / 51.5 = 1.11$



---

---

---

---

---

---

---

---

Per sperimentazione clinica si intende qualsiasi modificazione di comportamenti ritenuti **standard** al fine di valutarne l'**attività** o **efficacia**



---

---

---

---

---

---

---

---



## Attività vs Efficacia



- **Attività:** capacità di un trattamento di indurre quelle modificazioni attraverso le quali **si presume di ottenere dei benefici.**
- **Efficacia:** capacità di un trattamento di **indurre i benefici clinici** desiderati.

---

---

---

---

---

---

---

---

## Attività vs Efficacia



### Attività

### Efficacia

Riduzione P.A.	Riduzione mortalità CV
Risposta tumorale	Aumento sopravvivenza (QoL)
Prevenzione aritmie	Riduzione morti improvvise
Anticipazione diagnostica	Riduzione mortalità

---

---

---

---

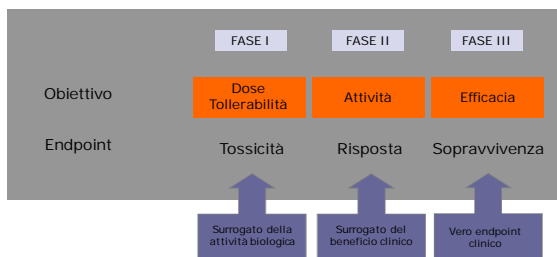
---

---

---

---

## Fasi della sperimentazione clinica




---

---

---

---

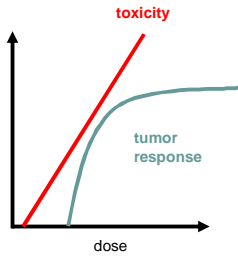
---

---

---

---

## Farmaci citotossici



- Correlazione dose-tossicità lineare e ripida
- (Presumibile) meno ripida correlazione dose-risposta
- La tossicità limita l'attività
- Strategia = identificare la dose massima tollerata (MTD) per ottenere la maggior attività

28

---

---

---

---

---

---

---

---

## Studi di fase I: metodologia

- Non controllati
- Malati terminali, anche con malattie diverse
- Dose fissa nello stesso paziente
- Dose-escalation in pazienti diversi
- Dimensioni: piccole
- Monocentrici

---

---

---

---

---

---

---

---

## Studi di fase I: metodologia

### Dose escalation (disegno 3 + 3):

- Dose iniziale  $X_1$
- Livelli di dose
- Regole per l'incremento di dose
- Numerosità campionaria per ciascun livello di dose
- *Stopping rules*
- Regole per il completamento del campione al momento dell'interruzione dello studio

---

---

---

---

---

---

---

---

## Studi di fase I: dose-escalation

Numeri di Fibonacci	Multiplici di Fibonacci	Schema di Fibonacci modificato
$f_n$	$f_{n+1}/f_n$	$f_{n+1}/f_n$
1	-	-
2	2.0	2.0
3	1.5	1.65
5	1.67	1.52
8	1.60	1.40
13	1.63	1.33
21	1.62	1.33
34	1.62	1.33
55	1.62	1.33




---

---

---

---

---

---

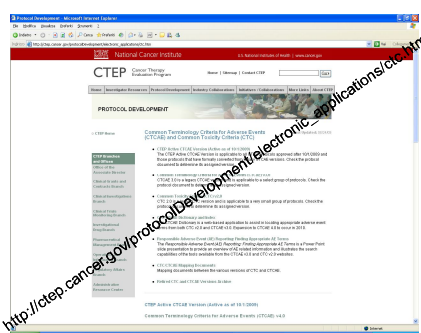
---

---

---

---

## La tossicità




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## NCI CTCAE V. 4.02

Gastrointestinal disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
TypHHS	-	-	Symptomatic (e.g., abdominal pain, fever, change in bowel habits with fevers, peritoneal signs)	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Upper gastrointestinal hemorrhage	None; intervention not indicated	Moderate symptoms; medical intervention or minor coagulation indicated	Transfusion, radiologic, endoscopic, or elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Vomiting	1 - 2 episodes (separated by 5 minutes) in 24 hrs	3 - 5 episodes (separated by 5 minutes) in 24 hrs	> 5 episodes (separated by 5 minutes) in 24 hrs, tube feeding, NPN or hospitalization indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Gastrointestinal disorders Other: spacy	Asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental AEs	Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of existing hospitalization indicated; dialysis, testing self-care AEs	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Studi di fase I: problemi



- Scelta della dose iniziale
- Regole per l'incremento di dose
- Scelta dei criteri di valutazione
- Eterogeneità della popolazione in studio (scarsa generalizzabilità dei risultati)

---

---

---

---

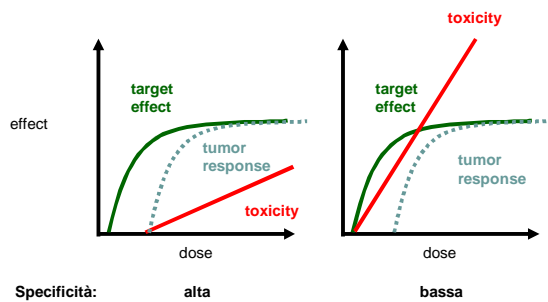
---

---

---

---

## Farmaci "biologici"



---

---

---

---

---

---

---

---

## Ne consegue che...



- MTD spesso non raggiungibile
- Se identificata, quasi certamente eccessiva
- Opportunità di identificare la dose minima inibente il target (MTID)
- Importanza di studi di farmacodinamica

---

---

---

---

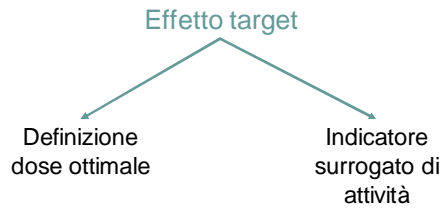
---

---

---

---

## Trials di fase I con i nuovi farmaci



Fase I-II

---

---

---

---

---

---

---

---

## Effetto sul target: dove misurarlo ?



Gold standard = tessuto tumorale:

- Difficile ottenere biopsie ripetute

Surrogati comunemente impiegati:

- Pelle
- Mucosa buccale
- Cellule mononucleate da sangue periferico

---

---

---

---

---

---

---

---

## Effetto sul target: come misurarlo ?



Saggio

- Validato in modelli preclinici
- Sensibile e specifico
- Semplice da eseguire e riproducibile

Campione

- I risultati nel tessuto "surrogato" concordano con i risultati sul tumore ?

---

---

---

---

---

---

---

---

## Trials di fase I-II con i nuovi farmaci



### Disegno dello studio (dose/activity)

- Endpoint ?
- Randomizzazione ? (per dosi differenti)
- Pazienti ?
- Durata del trattamento ?

---

---

---

---

---

---

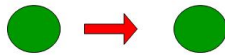
---

---

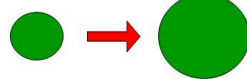
## Fase II



- Risposta obiettiva
- Attività certa
- Efficacia possibile



- Malattia stabile
- Attività incerta
- Efficacia possibile?



- Progressione
- Attività improbabile
- Efficacia impossibile

---

---

---

---

---

---

---

---

## Studi di fase II – Metodologia



- Disegno: non controllato, *stopping rules*.
- Pazienti: selezionati (“misurabili”), in un unico stadio della stessa malattia.
- Endpoint: proporzione di risposte obiettive.
- Terapia: MTD, dosi fisse.
- Dimensioni: medio-piccole.
- Centri: Mono- o multicentrici.

---

---

---

---

---

---

---

---

## Fase II: end points

- Risposta obiettiva (WHO, RECIST)
  - Overall response
  - Best overall response
- Risposta obiettiva e tossicità
- Growth modulation index

---

---

---

---

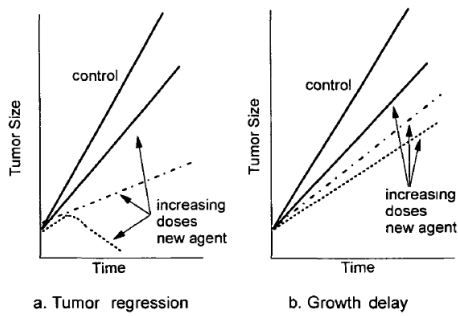
---

---

---

---

## Attività dei farmaci biologici




---

---

---

---

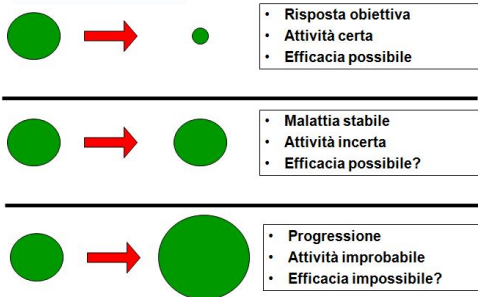
---

---

---

---

## Fase II: end points




---

---

---

---

---

---

---

---

## Fase II: end points



- Tasso di progressioni precoci
- Proporzione di pazienti liberi da progressione a un tempo prefissato
- Sopravvivenza libera da progressione
- Growth modulation index
- Proporzione di pazienti vivi a un tempo prefissato
- Sopravvivenza globale

---

---

---

---

---

---

---

---

## Fase II: end points



### Tempo a progressione/ricaduta/sopravvivenza

- Dati storici inaffidabili (gruppo di controllo)
- Randomizzazione ?
- Dimensione del campione
- Eticità della fase III ?

---

---

---

---

---

---

---

---

## Fase II: numero di gruppi



- Single-arm

---

---

---

---

---

---

---

---



## Fase II: numero di gruppi



- Single-arm
  - Selection bias
  - Detection bias
  - Performance bias
  - Attrition bias
  - Dimensione del campione

---

---

---

---

---

---

---

---

## Fase II: numero di gruppi



- Single-arm
  - Selection bias
  - Detection bias
  - Performance bias
  - Attrition bias
  - Dimensione del campione
- Multiple-arm 

---

---

---

---

---

---

---

---

## Fase II: numero di gruppi



Randomized comparative trials

SPECIAL ARTICLE

**Clinical Trial Designs for Cytostatic Agents: Are New Approaches Needed?**

By Edward L. Korn, Susan G. Arbuck, James M. Fluda, Richard Simon, Richard S. Kaplan, and Michael C. Christian

A trial using  $\alpha = 0.20$  may be an attractive option, provided that the investigators understand the implications of using such a large alpha. At the conclusion of the trial, a  $P \leq .20$  should be considered sufficient evidence of activity to perform the follow-up trial. However, an inactive agent will lead one in five times to a  $P \leq .20$ .

---

---

---

---

---

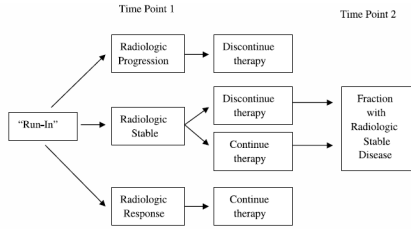
---

---

---

## Fase II: numero di gruppi

### Randomized discontinuation trial




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

VOLUME 24 • NUMBER 16 • JUNE 1 2006

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

### Phase II Placebo-Controlled Randomized Discontinuation Trial of Sorafenib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma

Mark J. Ratain, Tim Eisen, Walter M. Stadler, Keith T. Flaherty, Scott B. Kaye, Garry L. Rosner, Martin Gore, Anurag A. Desai, Anita Pinnak, Henry O. Xing, Eric Rowinsky, James J. Abbruzzese, Christoph Xu, Ronit Shattner, Ulfert Schwartz, and Peter J. O'Dwyer

53

---

---

---

---

---

---

---

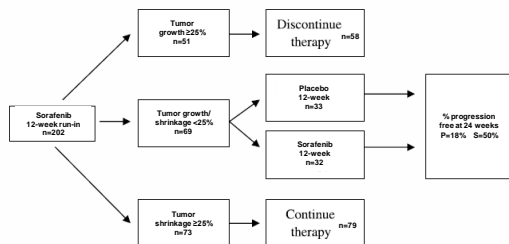
---

---

---

Time Point 1

Time Point 2



NOTE: disease status at 12 weeks unknown in 9 patients.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Fase II: approccio inferenziale



### □ Test di ipotesi (Fleming, Simon)

$H_0: P \leq P_0$  vs.  $H_1: P \geq P_1$  dove  $P_1 > P_0$

---

---

---

---

---

---

---

---

## Fase II: approccio inferenziale



### □ Test di ipotesi (Fleming, Simon)

$H_0: P \leq P_0$  vs.  $H_1: P \geq P_1$  dove  $P_1 > P_0$

### □ Procedura di stima

### □ Approccio Bayesiano

### □ Teoria della selezione

---

---

---

---

---

---

---

---

## Fase II: numero di stadi



### □ Single-stage design

### □ Multiple-stage design

- Fleming
- Simon minimax
- Simon optimal

---

---

---

---

---

---

---

---

## Fase II: è utile ?



Nello sviluppo dei farmaci citotossici sì,  
per motivi:

- economici
- etici
- di opportunità
- scientifici

Simon, JCO, 2001

---

---

---

---

---

---

---

---

“The ultimate goal of drug development in oncology is to identify new agents that provide a meaningful clinical benefit for patients, with the gold standard being the prolongation of patient survival.”

R.H. El-Maraghi e E.A. Eisenhauer, JCO, 2008

---

---

---

---

---

---

---

---

## Studi di fase III – Metodologia



- Disegno: controllato (randomizzazione)
- Pazienti con caratteristiche più o meno omogenee (PATIENT-ORIENTED)
- Terapia: dosi e schemi di trattamento derivano dagli studi di fase I e II
- Dimensioni: medio-grandi
- Centri: Mono- o multicentrici

---

---

---

---

---

---

---

---

## Contesto culturale tradizionale



L'evoluzione di una malattia in un paziente è un fenomeno deterministico

---

---

---

---

---

---

---

---

## Contesto culturale tradizionale



- E' possibile prevedere l'esito della malattia nel singolo paziente
- L'adeguatezza delle terapie praticate a un paziente può essere valutata in base all'esito
- L'esito della malattia in un paziente è merito/colpa del medico
- E' possibile prevedere gli effetti di una nuova terapia "attiva"

---

---

---

---

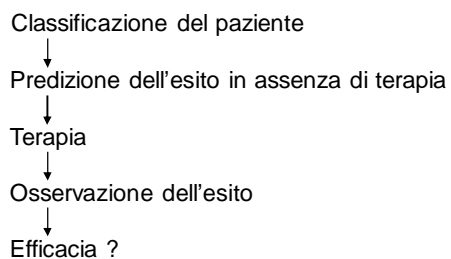
---

---

---

---

## Il medico stregone



---

---

---

---

---

---

---

---

**Contesto culturale  
tradizionale**



Modello illuministico

Modello fisiopatologico

---

---

---

---

---

---

---

---

**Crisi della medicina  
deterministica**



L'evoluzione della malattia è  
imprevedibile nel singolo caso

- Tumori operati radicalmente
- Tumori metastatici
- Malati terminali
- Infarto del miocardio
- Scopenso cardiaco

---

---

---

---

---

---

---

---

**Crisi della medicina  
deterministica**



Gli effetti di un trattamento non  
sono prevedibili

- Tolbutamide
- Antiaritmici nell'infarto
- Vasodilatatori/Vasocostrittori nell'ictus
- Immunomodulanti
- Chemioterapia ad alte dosi nei tumori solidi
- Diagnosi precoce dei tumori
- Graft vs leukemia

---

---

---

---

---

---

---

---

## Crisi della medicina deterministica



Non è quindi possibile sapere se una certa terapia è stata utile, inutile o dannosa nel singolo caso

- Una paziente con tumore mammario metastatico trattata con chemioterapia muore dopo 2 anni (attesa di vita 1-120 mesi - mediana 36)
- Un paziente è vivo dopo 3 anni dall'IM con FEV di 45%
- Un fumatore che usa da molti anni vitamine a scopo preventivo si ammala di carcinoma polmonare a 72 anni

---

---

---

---

---

---

---

---

## Paradigma terapeutico moderno



- La malattia è un processo caotico di estrema complessità a esito imprevedibile (nel singolo caso)
- Non è possibile prevedere l'effetto di una terapia sulla base di considerazioni fisiopatologiche
- Il comportamento delle malattie può essere descritto solo in termini probabilistici
- L'effetto di una terapia può essere descritto solo in termini probabilistici

---

---

---

---

---

---

---

---

## Paradigma terapeutico moderno



### IMA

Senza trombolisi:	900 guarigioni 100 decessi
Con trombolisi:	930 guarigioni 69 decessi 1 decesso x ictus (dovuto alla trombolisi ?)

La stessa terapia può risultare, in casi simili, utile, inutile o dannosa (ed essere comunque appropriata)

---

---

---

---

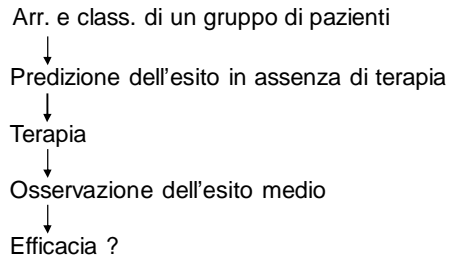
---

---

---

---

## Studio non controllato



---

---

---

---

---

---

---

---

## Studio non controllato



100 pazienti scompensati con dispnea a riposo ricevono il farmaco x  
Dopo 1 mese 20 hanno dispnea solo da sforzo, 30 hanno meno dispnea a riposo, 30 sono invariati e 20 sono peggiorati  
Il farmaco è efficace ? In quanti pazienti ?

---

---

---

---

---

---

---

---

## Studio non controllato



- Non è possibile valutare l'efficacia di una terapia in un gruppo di pazienti sulla base di predizioni sulla sua evoluzione in assenza di terapia
- Per valutare l'efficacia di un trattamento è necessario confrontare il gruppo di pazienti trattato con un altro gruppo "di controllo" sottoposto a terapia standard o non trattato

---

---

---

---

---

---

---

---



## Controlli storici



Gruppo di pazienti selezionato in un altro periodo/area trattato con terapia standard o non trattato, da utilizzare come confronto per valutare l'efficacia di un trattamento sperimentale

Presupposto: è possibile identificare, in periodi e/o centri diversi, pazienti con prognosi identica

---

---

---

---

---

---

---

---

## Problemi nell'utilizzo di gruppi di controllo "storici"



- Variabilità biologica (c. endometrio, c. mammario, ictus, ipertensione)
- Criteri di selezione (centro clinico, periodo, specialisti)
- Terapie di supporto (compliance trattamento, tossicità)
- Diversa rilevazione delle risposte, protocolli di follow-up (nuove tecnologie)
- Stadio della malattia (anticipazione diagnostica, nuove tecnologie)
- "Stage migration" (fenomeno di Will Rogers)

---

---

---

---

---

---

---

---

**Welcome to the WILL ROGERS Home Page**



*Will Rogers*  
**1879-1935**

*Howdy!*

- American-Cowboy Humorist
- First-Cherokee Indian
- Trick Roper
- Ziegfeld Follies Star
- Radio Commentator
- Star of 21 Motion Pictures
- Syndicated Newspaper Columnist
- Author
- Philosopher
- Philanthropist



---

---

---

---

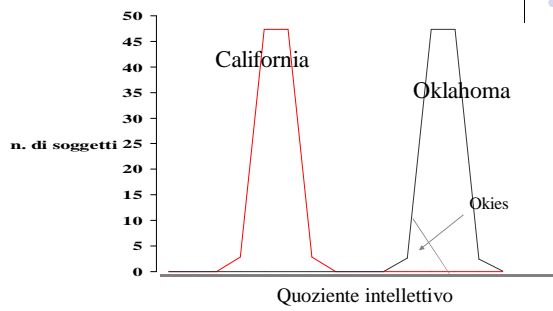
---

---

---

---

## Fenomeno di Will Rogers



---

---

---

---

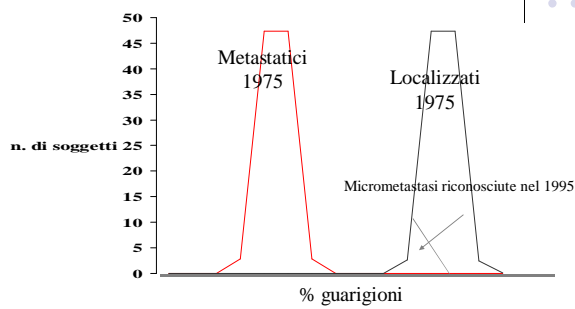
---

---

---

---

## Fenomeno di Will Rogers



---

---

---

---

---

---

---

---

## Lo studio clinico controllato



---

---

---

---

---

---

---

---

## Assegnazione del trattamento

- Decisione del medico ?
- Scelta del paziente ?
- Gruppo A e Gruppo B simili ? Impossibile
- A casaccio (senza metodicità) ?
- A caso ! Possibilità di utilizzare la statistica !

---



---



---



---



---

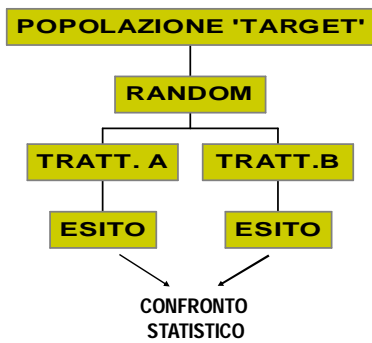


---



---

## Lo studio clinico controllato




---



---



---



---



---

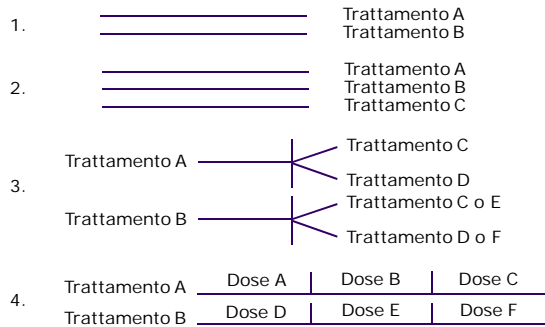


---



---

## Disegno a braccia parallele




---



---



---



---



---

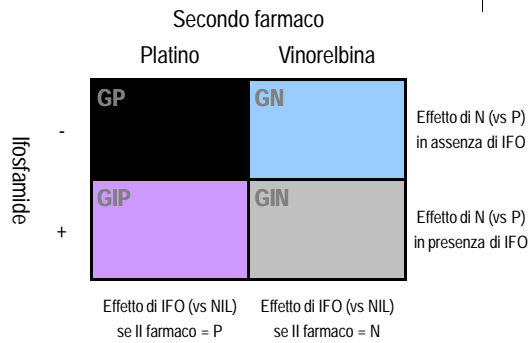


---



---

## Disegno fattoriale




---

---

---

---

---

---

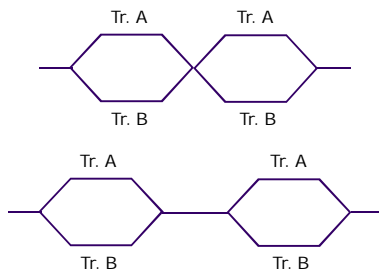
---

---

---

---

## Disegno Cross-over



NOTA: Carry-over ? Lost to follow-up ? Malattie progressive ?

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Confronti corretti

Controllo	vs	Sperimentale
Nessun trattamento	vs	Nuovo trattamento
Treatmento standard	vs	Nuovo trattamento
Treatmento standard	vs	Treatmento standard + Nuovo trattamento
Treatmento A + Treatmento B	vs	Treatmento A + Treatmento C
Schema tradizionale trattamento standard	vs	Nuovo schema trattamento standard

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Confronti non corretti



**Controllo**

**Sperimentale**

Nessun trattamento

vs

Nuovo trattamento A +  
Nuovo trattamento B

Nuovo trattamento A

vs

Nuovo trattamento B

Trattamento nuovo

vs

Trattamento standard  
+  
Nuovo trattamento

---

---

---

---

---

---

---

---

## Confronti corretti



STANDARD  
30% successi

vs

NUOVO  
40% successi



$$\text{NUOVO} - \text{STANDARD} = 40\% - 30\% = +10\%$$

STANDARD  
10% successi

vs

STANDARD+NUOVO  
10%+20% successi



$$(\text{STANDARD} + \text{NUOVO}) - \text{STANDARD} = 30\% - 10\% = +20\%$$

---

---

---

---

---

---

---

---

## Confronti non corretti



NUOVO  
20% successi

vs

STANDARD+NUOVO  
10%+20% successi



$$(\text{STANDARD} + \text{NUOVO}) - \text{NUOVO} = 30\% - 20\% = +10\%$$

NIL  
10% successi

vs

NUOVO<sub>A</sub>+NUOVO<sub>B</sub>  
10%+20%+15% successi



$$(\text{NUOVO}_A + \text{NUOVO}_B) - \text{NIL} = 45\% - 10\% = +35\%$$

---

---

---

---

---

---

---

---

## Mascheramento del trattamento



### SCOPO

Prevenire distorsioni dovute al fatto che paziente e/o medico e/o valutatore sono a conoscenza del tipo di trattamento ricevuto dal paziente

- Paziente**
  - Effetto placebo
  - Differente collaborazione e compliance
- Medico**
  - Differente aderenza al protocollo terapeutico
- Valutatore**
  - Componente soggettiva di giudizio
  - Decisione in merito alla prosecuzione dello studio
  - Trattamento e analisi dei dati

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Mascheramento del trattamento



La necessità del mascheramento è legata all'obiettivo dello studio e al tipo di endpoint utilizzato

VARIABILE		MASCHERAMENTO		
		PAZ	MED	VAL
HARD	Morte (ogni causa)	N	N	N
	Morte per causa (certif.)	N	N	N
	Morte per causa (doc.cl.)	N	N	Y
	Recidiva-Progressione	N	N?	Y
	Risposta strumentale	N	N	Y
	Risposta clinica	N?	N?	Y
	Peso-Pressione arteriosa	Y	Y	Y
	Risposta soggettiva	Y	Y	Y
SOFT	Dolore-Stato psichico	Y	Y	Y

---

---

---

---

---

---

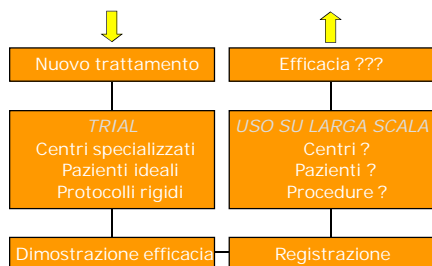
---

---

---

---

## Applicabilità dei risultati di una sperimentazione clinica...




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Efficacy vs Effectiveness



- **Efficacy:** efficacia del trattamento in condizioni sperimentali ottimali, su pazienti ideali e in centri specializzati.
- **Effectiveness:** efficacia nella pratica clinica su larga scala.

---

---

---

---

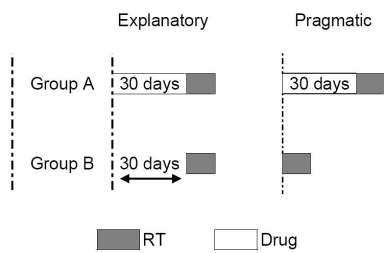
---

---

---

---

## Efficacy vs Effectiveness



D. Schwartz, J. Lellouch  
Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutical trials  
J chron Dis, 20:637-648, 1967

---

---

---

---

---

---

---

---

## Efficacy vs Effectiveness



	"Explanatory"	"Pragmatic"
■ Scopo	"Efficacy"	"Effectiveness"
■ Pazienti	Selezionati	Pratica clinica
■ Protocolli	Dettagliati	Generici
■ Follow-up	Ad hoc	Pratica clinica
■ Endpoint	Strumentale	Clinico
■ Analisi	ITT	Per-protocol
■ Centri	Specializzati	Generici
■ Dimensione	Media	Grande

---

---

---

---

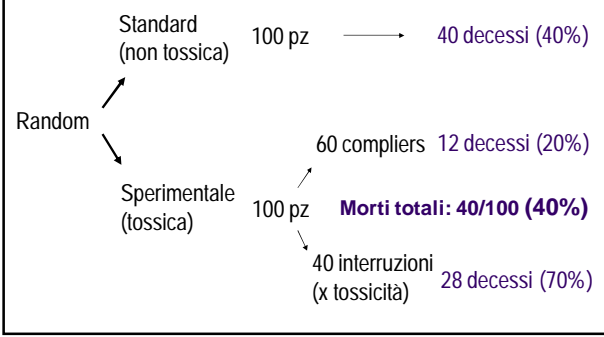
---

---

---

---

## “Intention to treat” e validità statistica




---

---

---

---

---

---

---

---

## Studi di fase III e farmaci “biologici”



Differentemente dagli studi di fase I e II, la metodologia degli studi di fase III non dovrebbe cambiare sostanzialmente con i nuovi agenti biologici

Gli endpoints principali rimangono sopravvivenza e qualità di vita

Però...

---

---

---

---

---

---

---

---

## Studi di fase III e farmaci “biologici”



### Influence of Unrecognized Molecular Heterogeneity on Randomized Clinical Trials

By Rebecca A. Betensky, David N. Louis, and J. Gregory Cairncross

**Purpose:** In solid tumor oncology, decisions regarding treatment and eligibility for trials are governed by histologic diagnosis. Despite this reliance on histology and the assumption that histology defines the disease, underlying molecular heterogeneity likely differentiates among patients' outcomes.

**Patients and Methods:** To illustrate how unrecognized molecular heterogeneity might obscure a truly effective new therapy for cancer, we analyzed the planning assumptions and results of a hypothetical randomized controlled trial of chemoradiotherapy for a cancer found to be drug sensitive in preliminary phase II studies.

**Results:** Randomized controlled trials of effective cancer therapies can be falsely negative if therapeutic

benefit is overestimated during study design because of enrichment of phase II trials for treatment-sensitive subtypes, a beneficial effect in responding patients is diluted by large numbers of nonresponding patients, or a beneficial effect in responders is reversed by a negative effect in nonresponders.

**Conclusion:** Molecular heterogeneity, if it confers different risks to patients and is unaccounted for in the design of a randomized study, can result in a clinical trial that is underpowered and fails to detect a truly effective new therapy for cancer.

*J Clin Oncol* 20:2492-2499. © 2002 by American Society of Clinical Oncology.

---

---

---

---

---

---

---

---





**Definizioni**  
NCI dictionary of cancer terms



**Prognostic factor**

“A situation or condition, or a characteristic of a patient, that can be used to estimate the chance of recovery from a disease or the chance of the disease recurring (coming back).”

**Predictive factor**

“A situation or condition that may increase a person's risk of developing a certain disease or disorder.”

---

---

---

---

---

---

---

---

**Fattori prognostici vs fattori predittivi**



**Fattori prognostici**

- Predicono l'outcome a parità di trattamento ricevuto
- Non richiedono uno studio randomizzato

**Fattori predittivi**

- Predicono una diversa efficacia relativa del trattamento in gruppi differenti di pazienti
- Solo studio randomizzato o analisi per sottogruppi

---

---

---

---

---

---

---

---

**Fattore prognostico**



Fattore	Mediana di sopravvivenza (mesi)	
	Nessun trattamento	Trattamento sperimentale
Presente	3	
Assente	6	

---

---

---

---

---

---

---

---

## Fattore prognostico, non predittivo



Fattore	Mediana di sopravvivenza (mesi)	
	Nessun trattamento	Trattamento sperimentale
Presente	3	6
Assente	6	12

---

---

---

---

---

---

---

---

## Fattore prognostico



Fattore	Mediana di sopravvivenza (mesi)	
	Nessun trattamento	Trattamento sperimentale
Presente	3	
Assente	6	

---

---

---

---

---

---

---

---

## Fattore prognostico e predittivo



Fattore	Mediana di sopravvivenza (mesi)	
	Nessun trattamento	Trattamento sperimentale
Presente	3	4.5
Assente	6	18

---

---

---

---

---

---

---

---

## Fattore non prognostico (in assenza di trattamento) ma predittivo



Fattore	Mediana di sopravvivenza (mesi)	
	Nessun trattamento	Trattamento sperimentale
Presente	3	6
Assente	3	12

---

---

---

---

---

---

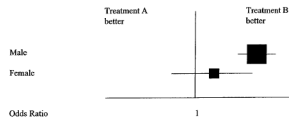
---

---

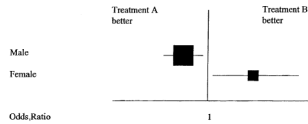
## Interazione



### Quantitativa



### Qualitativa




---

---

---

---

---

---

---

---

## Studio dei fattori predittivi



Fornisce informazioni circa l'opportunità di trattare diversamente gruppi diversi di pazienti

Trattamenti "personalizzati" (?)

---

---

---

---

---

---

---

---

## Possibili vantaggi



### Efficacia

- Limitata ad un sottogruppo
- Diversa quantitativamente

- Vantaggio clinico
- Tossicità evitata
- Risparmio

### Tossicità

- Limitata ad un sottogruppo
- Diversa quantitativamente

- Tossicità/efficacia
- Costo/efficacia

---

---

---

---

---

---

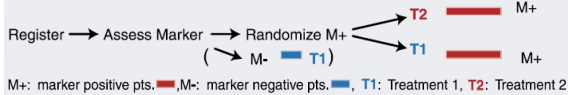
---

---

## Validazione prospettica



\* Targeted Design: Randomize marker positive patients only



M+: marker positive pts. ■, M-: marker negative pts. ■, T1: Treatment 1, T2: Treatment 2

Hoering A et al., Clin Cancer Res, 2008

---

---

---

---

---

---

---

---

## Targeted design



THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

### Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer

Edward H. Romond, M.D., Edith A. Perez, M.D., John Bryant, Ph.D., Vera J. Suman, Ph.D., Charles E. Geyer, Jr., M.D., Nancy E. Davidson, M.D., Elizabeth Tan-Chiu, M.D., Silvana Martino, D.O., Soonmyung Park, M.D., Peter A. Kaufman, M.D., Sandra M. Swain, M.D., Thomas M. Pisansky, M.D., Louis Fehrenbacher, M.D., Leila A. Kutteh, M.D., Victor G. Vogel, M.D., Daniel W. Visscher, M.D., Greg Yothers, Ph.D., Robert B. Jenkins, M.D., Ph.D., Ann M. Brown, Sc.D., Shaker R. Dakhil, M.D., Eleftherios P. Mamounas, M.D., M.P.H., Wilma L. Lingle, Ph.D., Pamela M. Klein, M.D., James N. Ingle, M.D., and Norman Wolmark, M.D.

N ENGL J MED 353:16 WWW.NEJM.ORG OCTOBER 20, 2005

---

---

---

---

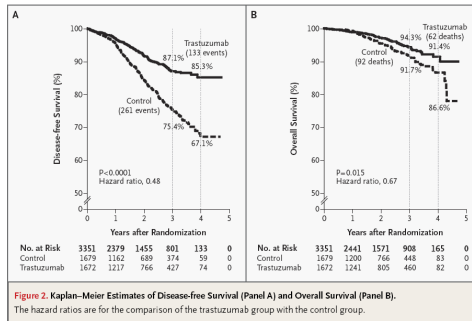
---

---

---

---

## Targeted design



## Validazione prospettica

### Sequential testing strategy design

Test di ipotesi:

Sulla popolazione "in toto" → sul sottogruppo

Sul sottogruppo → sulla popolazione "in toto"

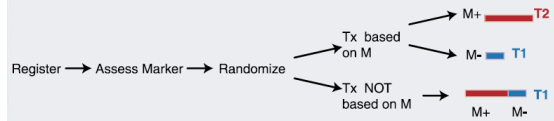
## Validazione prospettica

### Marker-based designs

\* **Randomize-All Design:** Randomize all patients, measure marker.



\* **Strategy Design:** Randomize to marker based versus not marker-based.



M+: marker positive pts. M-: marker negative pts. T1: Treatment 1, T2: Treatment 2

Hoering A et al., Clin Cancer Res, 2008



## Conclusioni (I)



- Una corretta metodologia degli studi clinici è fondamentale nello sviluppo di vecchi e nuovi farmaci
- Attenzione deve essere posta nella scelta del disegno di studio e degli endpoints appropriati in tutte le fasi di sperimentazione
- La selezione dei pazienti mediante identificazione di fattori predittivi di risposta rappresenta la più importante sfida metodologica

---

---

---

---

---

---

---

---

## Conclusioni (II)



“Overall, it seems that we are still learning too little too late in the drug development process.”

D Olmos, C Swanton, J de Bono, JCO, 2008

---

---

---

---

---

---

---

---