

# Studi clinici di intervento



SAPIENZA  
UNIVERSITÀ DI ROMA

[annarita.vestri@uniroma1.it](mailto:annarita.vestri@uniroma1.it)

# **Problema fondamentale delle sperimentazioni non controllate o osservazionali**

- **I gruppi a confronto sono davvero simili?**
- **Le differenze negli esiti sono sicuramente dovute alla presunta causa (esposizione)?**
- **... oppure eventuali differenze tra i gruppi (non conosciute) possono spiegare le differenze negli esiti?**

# Studi analitici

## 1. Studi osservazionali

Caso-controllo (selezione iniziale sulla base della malattia)

Coorte (classificazione/selezione iniziale sulla base dello stato di esposizione) le esposizioni sono auto-selezionate

## 2. Studi di intervento (randomized clinical trial)

classificazione iniziale sulla base dello stato di esposizione le esposizioni sono assegnate dal ricercatore (non auto selezionate)

# Studi di intervento: tipo di studio di coorte prospettico nel quale l'esposizione è assegnata dal ricercatore

esposizione

malattia



?



?



**PRESENTE**

L'esposizione è assegnata ai partecipanti all'inizio dello studio in modo casuale

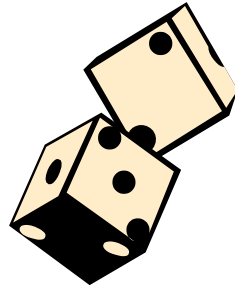


**ASSENTE**



Ricercatore all'inizio dello studio

- **RCT: i partecipanti sono allocati in modo casuale a uno degli interventi (esposizione)**



- **ciò *aumenta la probabilità* che i due gruppi siano *simili* (in partenza), e che eventuali differenze negli esiti dipendano solamente dal tipo di intervento assegnato**

# LE FASI DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE

Tutte le sperimentazioni cliniche si svolgono in più fasi, ciascuna delle quali si propone obiettivi diversi, ed è quindi strutturata in modo da fornire risposte precise a quesiti diversi. Si distinguono così:

- **Studi di Fase I**
- **Studi di Fase II**
- **Studi di Fase III**
- **Studi di Fase IV**

# LE SPERIMENTAZIONI CLINICHE - Fase I

La fase I della sperimentazione clinica inizia con la prima somministrazione del farmaco all'uomo; tradizionalmente essa viene condotta su volontari sani.

In questa fase gli obiettivi principali sono:

- ottenere indicazioni sulla sicurezza e la tollerabilità del farmaco per una vasta gamma di dosi;
- studiare la farmacocinetica del farmaco nell'uomo;
- trovare la massima dose tollerata.

Se lo studio di fase I è condotto su pazienti ai due obiettivi sopracitati se ne aggiunge un terzo:

- ottenere informazioni farmacodinamiche preliminari

# LE SPERIMENTAZIONI CLINICHE - Fase I

La scelta della dose iniziale, usualmente molto piccola, è guidata dagli studi farmacologici, farmacocinetici e tossicologici sugli animali e/o dalla conoscenza della posologia di composti simili già in uso.

Una dose iniziale potrebbe essere pari ad un centesimo di quella (per chilo) che produce il primo effetto farmacologico evidenziabile nella specie animale più sensibile. L'incremento della dose è molto lento seguendo l'usuale schema di una progressione geometrica con un fattore pari a 2 o 1.5; in pratica si procede usando una dose doppia o pari ad una volta e mezzo quella precedente.



# LE SPERIMENTAZIONI CLINICHE - Fase I

- In alcuni casi particolari, come per i farmaci antitumorali, la Fase I non avviene sul volontariato, bensì nel malato di tumore in fase avanzata e quindi considerato incurabile.
- Questa scelta è conseguente al fatto che, in generale, i farmaci antitumorali sono molto tossici e non sarebbe corretto sottoporre persone sane a questi trattamenti.
- inoltre, nel caso di attività del nuovo preparato, il paziente ne trarrebbe immediato beneficio.

# LE SPERIMENTAZIONI CLINICHE - Fase II

La fase II viene condotta su pazienti affetti dalla patologia in esame.

In genere, i criteri di selezione dei pazienti per la fase II sono restrittivi: i soggetti con forme gravi o atipiche della patologia in esame sono di solito esclusi, mettendo così il farmaco nelle migliori condizioni per dimostrare una relazione dose-risposta, ma limitando il valore predittivo della fase II circa il valore terapeutico del farmaco

# LE SPERIMENTAZIONI CLINICHE - Fase II

Gli obiettivi principali della fase II sono i seguenti:

- provare che il farmaco è attivo su variabili risposta farmacodinamiche rilevanti, in altri termini provare che esso è efficace;
- selezionare la dose (o le dosi) e la frequenza di somministrazione per la fase III, lo schema terapeutico ottimale di somministrazione del farmaco;
- ottenere dati su sicurezza e tollerabilità, e sulla minima dose efficace.

# LE SPERIMENTAZIONI CLINICHE - Fase III

- Gli scopi della fase III sono essenzialmente due: dimostrare l'efficacia terapeutica del farmaco in un campione rappresentativo della popolazione che si intende trattare
- dimostrare la sicurezza e la tollerabilità del farmaco in un campione il più ampio possibile della popolazione cui il farmaco è indirizzato, con studi di durata sufficientemente lunga, in rapporto alla durata del trattamento nella pratica clinica.

## LE SPERIMENTAZIONI CLINICHE - Fase III

La fase III svolge un ruolo 'confermativo' non solo per l'efficacia, ma anche per la tollerabilità e sicurezza del trattamento.

Il numero di pazienti trattati e la durata del trattamento devono essere tali da permettere di concludere che il farmaco è sufficientemente sicuro e tollerato per poter essere approvato e messo a disposizione di medici e pazienti.

La durata del trattamento dipende dalla patologia in studio

# LE SPERIMENTAZIONI CLINICHE - Fase IV

La sperimentazione clinica di un nuovo trattamento non è terminata nel momento in cui questo viene approvato ed introdotto sul mercato; nonostante l'approvazione da parte dell'autorità sanitaria, vi sono ancora molte domande in attesa di risposta.

Per 'Fase IV' si intende l'insieme degli studi clinici condotti dopo l'approvazione di un nuovo farmaco nell'ambito delle indicazioni approvate e delle restrizioni imposte dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

# LE SPERIMENTAZIONI CLINICHE - Fase IV

- studi di farmacovigilanza: si tratta di studi finalizzati a valutare la sicurezza del nuovo trattamento su campioni molto più numerosi di quelli utilizzati in fase III ed in un contesto molto vicino alla realtà della pratica clinica; essi sono particolarmente utili nel valutare gli eventi avversi rari e quelli che intervengono solo dopo trattamento prolungato, che in genere non possono essere quantificati in fase pre-registrativa;
- studi su sottogruppi della popolazione in cui il trattamento è stato approvato: per esempio sui pazienti più gravi o più a rischio

# REAZIONI AVVERSE

**vera incidenza della  
REAZIONE AVVERSA**

**PROBABILITA' DI  
EVIDENZIARE UNA  
REAZIONE AVVERSA**

**PROBABILITA' DI  
EVIDENZIARE UNA  
REAZIONE AVVERSA**

	<b>0.95</b>	<b>0.85</b>
<b>1/1.000</b>	<b>3.000</b>	<b>2.300</b>
<b>1/10.000</b>	<b>30.000</b>	<b>23.000</b>
<b>1/100.000</b>	<b>300.000</b>	<b>230.000</b>
<b>1/1.000.000</b>	<b>3.000.000</b>	<b>2.300.000</b>



# RCT

- Disegno **prospettico** (longitudinale)
- Servono a valutare **l'efficacia** di un intervento sanitario (trattamento)
- Si valuta **l'eventuale differenza negli esiti** tra coloro che hanno ricevuto l'intervento e coloro che non lo hanno ricevuto
- Il ricercatore è uno **sperimentatore**: interviene nell'assegnare il trattamento

POPOLAZIONE GENERALE



POPOLAZIONE STUDIATA (CAMPIONE)

**randomizzazione**

GRUPPO DI  
*TRATTAMENTO*

← simili →

GRUPPO DI  
*CONTROLLO*



% esiti favorevoli

% esiti favorevoli

CONFRONTO ESITI

T  
E  
M  
P  
O

## Perché randomizzare?

### La randomizzazione:

- **tende a produrre gruppi di pazienti comparabili rispetto a fattori prognostici noti ed ignoti**
- **evita la presenza di fattori sistematici di distorsione nella valutazione dei pazienti**
- **assicura la valida applicazione dei test statistici**

# POPOLAZIONE DI RIFERIMENTO

(popolazione alla quale sono generalizzabili i risultati)

POPOLAZIONE SPERIMENTALE  
(popolazione sulla quale è effettuato lo studio)

NON  
PARTECIPANTI

PARTECIPANTI (volontari e eligibili)

ASSEGNAZIONE

random

GRUPPO INTERVENTO

GRUPPO CONFRONTO

COMPLIERS, NONCOMPLIERS

COMPLIERS, NONCOMPLIERS

OUTCOMES

OUTCOMES

## **RCT: quando sono utilizzati?**

### **Valutazione di efficacia di:**

- farmaci
- altre terapie (es. chirurgiche)
- interventi preventivi clinici (es. screening)
- interventi preventivi non clinici (es. educazione sanitaria)
- organizzazione dei servizi sanitari

# DISEGNI SPERIMENTALI

I disegni di studio controllato e randomizzato in uso per la valutazione dell'efficacia terapeutica si possono dividere in due grandi categorie:

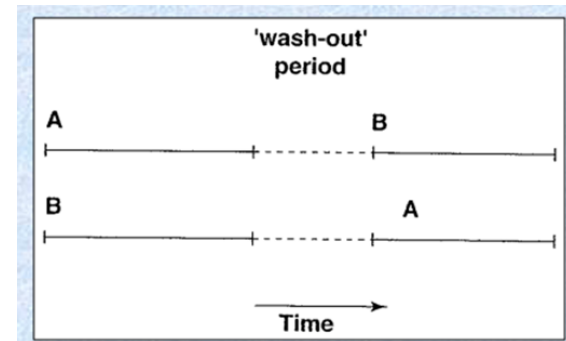
- **disegni entro pazienti;**
- **disegni tra pazienti.**

# DISEGNO CROSS-OVER (ENTRO PAZIENTI)

Nel disegno cross-over:

- ciascun soggetto è randomizzato ad una sequenza di 2 o più trattamenti
- agisce come controllo di se stesso nel confronto tra trattamenti.

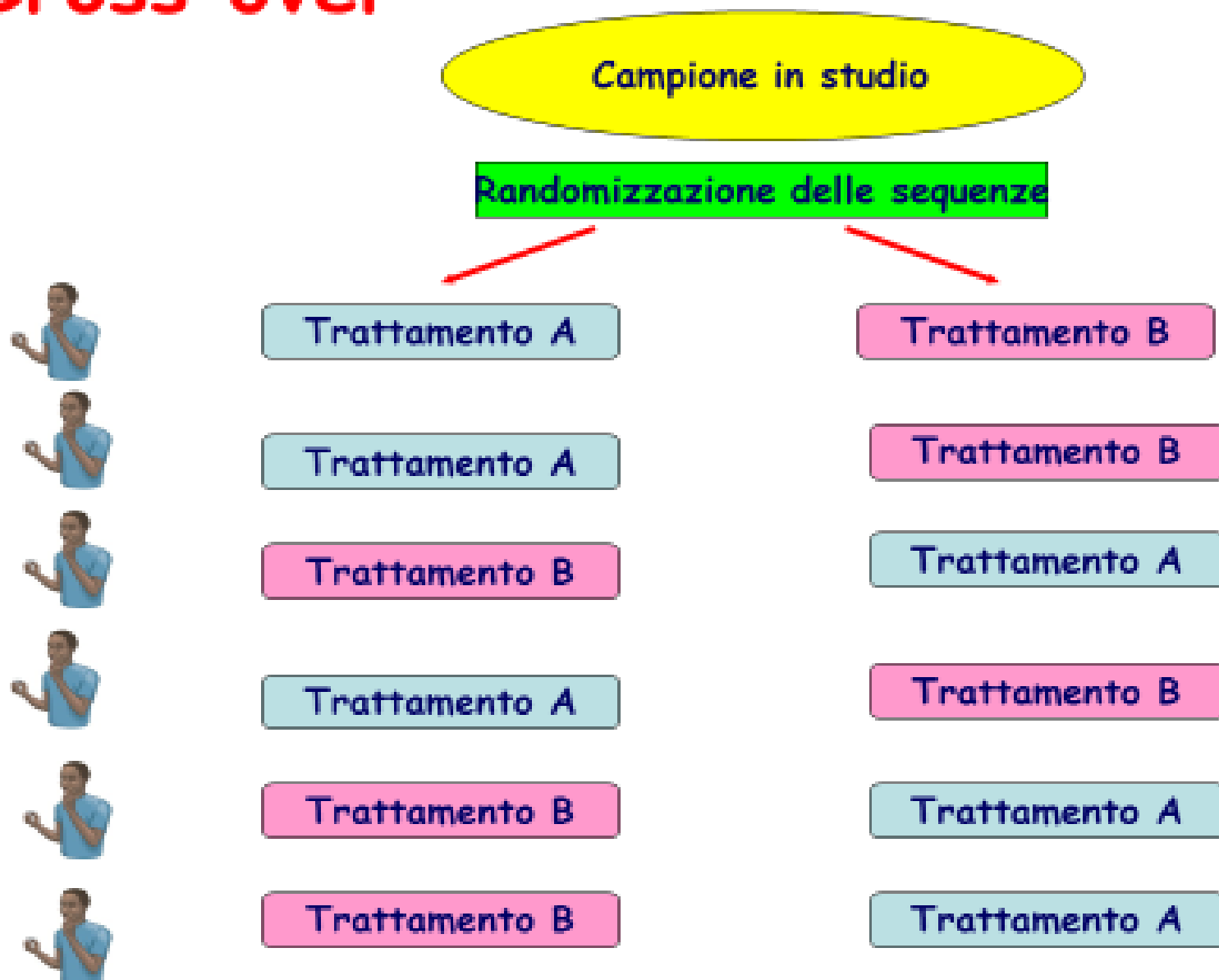
In tale caso è randomizzata la sequenza con cui i trattamenti sono somministrati a ciascun paziente, piuttosto che i trattamenti stessi



Disegno utilizzato perchè:

Riduce il n° di soggetti e di misurazioni per raggiungere una determinata power

# Cross over





# DISEGNO CROSS-OVER (ENTRO PAZIENTI)

l'assunto per una valida utilizzazione di questi disegni si basa sul fatto che **le condizioni in cui l'unità sperimentale (paziente) si presenta all'inizio di ciascun periodo di trattamento siano assolutamente identiche.**

Infatti la differenza tra l'effetto dei trattamenti in studio è stimabile solo se l'effetto del farmaco somministrato nel primo periodo non è "trascinato" anche nel periodo successivo (**effetto di *carryover***).

Si intende che nel periodo successivo non deve essere presente non solo l'effetto farmacologico ma anche quello risultante dall'azione del farmaco sul paziente, che può essere sia conseguente alla modificazione dello stato di malattia per il trattamento effettuato, sia di tipo psicologico.

# DISEGNO CROSS-OVER (ENTRO PAZIENTI)

Risulta allora evidente come un disegno di questo tipo possa essere impiegato solo:

- in soggetti sani per studi di farmacocinetica in Fase I;
- in Fase III per lo studio di farmaci rivolti alla riduzione dei sintomi di malattie croniche che presentano fasi di acuzie con caratteristiche assolutamente simili (cefalea ad esempio) o per valutare l'effetto analgesico in pazienti con carcinoma in fase avanzata.

# DISEGNI TRA PAZIENTI

Due o più trattamenti sono valutati contemporaneamente in altrettanti gruppi di pazienti; l'assegnazione dei trattamenti ai pazienti avviene mediante una procedura casuale (randomizzazione).

I disegni tra pazienti possono essere ulteriormente classificati in tre categorie:

- disegni completamente casualizzati;
- disegni casualizzati stratificati;
- disegni fattoriali.

# DISEGNI TRA PAZIENTI

Il più semplice disegno tra pazienti che prevede la randomizzazione dei pazienti a uno dei trattamenti in studio è definito disegno completamente casualizzato e rappresenta il modello di riferimento con il quale abbiamo introdotto questa lezione

Un altro modo per indicare questo piano sperimentale è disegno completamente casualizzato a bracci paralleli

# DISEGNO A BRACCI PARALLELI

Campione in studio

randomizzazione

Trattamento A

Trattamento B

## **DISEGNI TRA PAZIENTI: completamente casualizzato**

Il disegno completamente casualizzato è l'analogo sperimentale dei disegni osservazionali di coorte.

La differenza tra i due disegni è quella che distingue l'approccio osservazionale (l'esposizione è 'naturalmente' osservata così come si presenta: disegno osservazionale di coorte) da quello sperimentale (i trattamenti sono 'sperimentalmente' somministrati dal ricercatore: disegno completamente casualizzato).

# DISEGNI TRA PAZIENTI: completamente casualizzato

Esempio: sperimentazione clinica per il trattamento chirurgico del tumore della mammella.

Obiettivo di questo studio era il confronto di due procedure chirurgiche, una demolitiva, mastectomia secondo *Halsted*, e l'altra conservativa, quadrantectomia.

La variabile di risposta era rappresentata dalla mortalità a 5 anni.

In totale furono arruolate 701 pazienti presso l'Istituto per lo Studio e la Cura dei Tumori di Milano dal settembre 1973 al maggio 1980

- I due gruppi di trattamento furono ottenuti attribuendo a caso i trattamenti alle pazienti che sequenzialmente erano ricoverate e che erano considerate eleggibili in quanto soddisfacevano i criteri di inclusione relativi ad età, stadio e dimensione del tumore.
- L'attribuzione casuale delle pazienti ai due trattamenti è l'accorgimento che permette di raggiungere la comparabilità delle pazienti trattate con le due diverse procedure chirurgiche.
- Il ruolo della randomizzazione consiste infatti nel distribuire gli effetti delle variabili di base, sia quelle misurate che quelle non osservate o addirittura sconosciute, in modo tale che l'analisi statistica possa tenerne dovuto conto nella componente di errore casuale



# DISEGNI CASUALIZZATI STRATIFICATI

Un disegno tra pazienti più complesso prevede dapprima di stratificare la casistica in funzione di certe caratteristiche dei pazienti inclusi, e solo successivamente di assegnare casualmente i pazienti di ogni strato (o blocco) a uno dei trattamenti in studio.

Tale **disegno** è anche definito a **blocchi randomizzati**.

# DISEGNI CASUALIZZATI STRATIFICATI

Campione in studio

stratificazione

Strato 1

randomizzazione

Strato 2

randomizzazione

Pazienti strato 1  
Trattamento A

Pazienti strato 1  
Trattamento B

Pazienti strato 2  
Trattamento A

Pazienti strato 2  
Trattamento B

# DISEGNI CASUALIZZATI STRATIFICATI

Esempio: sperimentazione clinica condotta negli Stati Uniti per valutare l'efficacia di un farmaco *beta-bloccante* verso placebo nel trattamento dell'infarto miocardico.

La variabile di risposta fu la mortalità osservata dopo una durata di trattamento di circa 3 anni.

In totale furono arruolati 3837 pazienti dal giugno 1978 all'ottobre 1980.

A differenza della precedente sperimentazione effettuata in una sola istituzione in questo caso si dovettero coinvolgere molte Unità Coronariche sparse sul territorio nazionale.

Basta riflettere sul fatto che le Unità Coronariche possono differire per procedure diagnostiche e di rilevazione dei dati clinici per rendersi conto che il passare da un studio monocentrico ad uno multicentrico introduce una importante sorgente di variabilità.

# DISEGNI CASUALIZZATI STRATIFICATI

Di questo si può tenere conto nel disegno dello studio facendo in modo che all'interno di ciascuna unità coronarica i pazienti vengano assegnati casualmente ai due trattamenti.

La diversità dovuta alle Unità Coronariche diventa in tal modo ininfluenta sulla stima della differenza tra gli effetti dei due trattamenti.

Inoltre la suddetta procedura di randomizzazione stratificata permette di aumentare la precisione di tale stima in fase di analisi.

# DISEGNI CASUALIZZATI STRATIFICATI

- Lo strato non necessariamente deve essere costituito dal centro partecipante allo studio. In caso di patologie in cui sia noto il ruolo prognostico di alcune variabili è conveniente formare gli strati in funzione delle modalità della variabile prognostica.
- Ad esempio, è noto che nel cancro della mammella il numero di linfonodi ascellari metastatici rilevati alla biopsia è un importante fattore prognostico di cui usualmente si considerano le seguenti quattro classi: nessuno, uno, due o tre e quattro o più linfonodi metastatici.

# DISEGNI CASUALIZZATI STRATIFICATI

Utilizzando un disegno stratificato per il confronto tra due interventi chirurgici, il disegno a blocchi randomizzati prevede di attribuire casualmente ai due trattamenti chirurgici lo stesso numero di pazienti all'interno di ciascuna delle quattro classi del suddetto fattore prognostico.

Anche in questo caso, l'aver tenuto conto di una rilevante sorgente di variabilità nota elimina il possibile rischio di distorsione derivante dalla disomogenea distribuzione dei trattamenti entro le quattro classi prognostiche e permette di effettuare in modo più preciso il confronto tra i due trattamenti.

# DISEGNO FATTORIALE

Sia il disegno completamente casualizzato che quello a blocchi randomizzati appena descritti sono stati ambedue costruiti con lo scopo di valutare l'efficacia terapeutica di un solo trattamento posto a confronto con uno standard.

Se l'obiettivo primario dello studio è quello di **valutare l'effetto singolo e combinato di due o più trattamenti**, il disegno di elezione è quello fattoriale in cui i pazienti vengono assegnati casualmente a ognuna delle combinazioni dei livelli con cui si esplicano i trattamenti in studio.

Ad esempio, se la sperimentazione riguarda quattro trattamenti (trattamento A,B,C,D) che possono o no essere somministrati ai pazienti in studio, lo schema del disegno fattoriale è quello qui riportato.

# DISEGNO FATTORIALE

Campione in studio

randomizzazione

Trattamento A

Trattamento B

Trattamento C

Trattamento D



# DISEGNO FATTORIALE

Esempio: lo studio condotto dal Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI), in cui i ricercatori si proponevano un duplice obiettivo:

- a) valutare l'effetto di due trombolitici (streptochinasi e alteplase) in pazienti con infarto miocardico acuto ammessi in unità coronarica entro 6 ore dall'insorgenza dei sintomi;
- b) valutare negli stessi pazienti l'eventuale effetto della eparina sottocute in aggiunta alla terapia tradizionale.

# DISEGNO FATTORIALE

La combinazione di questi due obiettivi configura i seguenti quattro gruppi di trattamento:

- 1) terapia usuale + streptochinasi
- 2) terapia usuale + streptochinasi + eparina
- 3) terapia usuale + alteplase
- 4) terapia usuale + alteplase + eparina

La variabile di risposta era rappresentata dalla mortalità o dal grave danno del ventricolo sinistro durante la degenza ospedaliera.

# DISEGNO FATTORIALE

Un totale di 12490 pazienti furono randomizzati ai quattro gruppi suddetti in numero uguale ottenendo 12381 pazienti (99.1% dei randomizzati) con dati completi per l'analisi di efficacia.

I quattro gruppi configurano un disegno noto come fattoriale 2x2 che ha il grande pregio di consentire il confronto tra:

- a) l'effetto della streptochinasi verso quello dell'alteplase (confronto tra i gruppi 1 + 2 vs. 3 + 4);
- b) l'effetto dell'eparina verso l'assenza di eparina (confronto tra i gruppi 1 + 3 vs. 2 + 4);
- c) l'effetto sia della streptochinasi che dell'alteplase in presenza o meno di eparina (confronti 1 vs. 2 e 3 vs. 4).

Quest'ultimo confronto, che misura come i due farmaci interagiscono tra di loro, esprime il concetto di sinergismo o antagonismo