

DISEGNO DEI TRIAL CLINICI

Maria Pia Sormani

Sezione di Biostatistica

Dip di Scienze della Salute (DISSAL)

Università degli studi di Genova

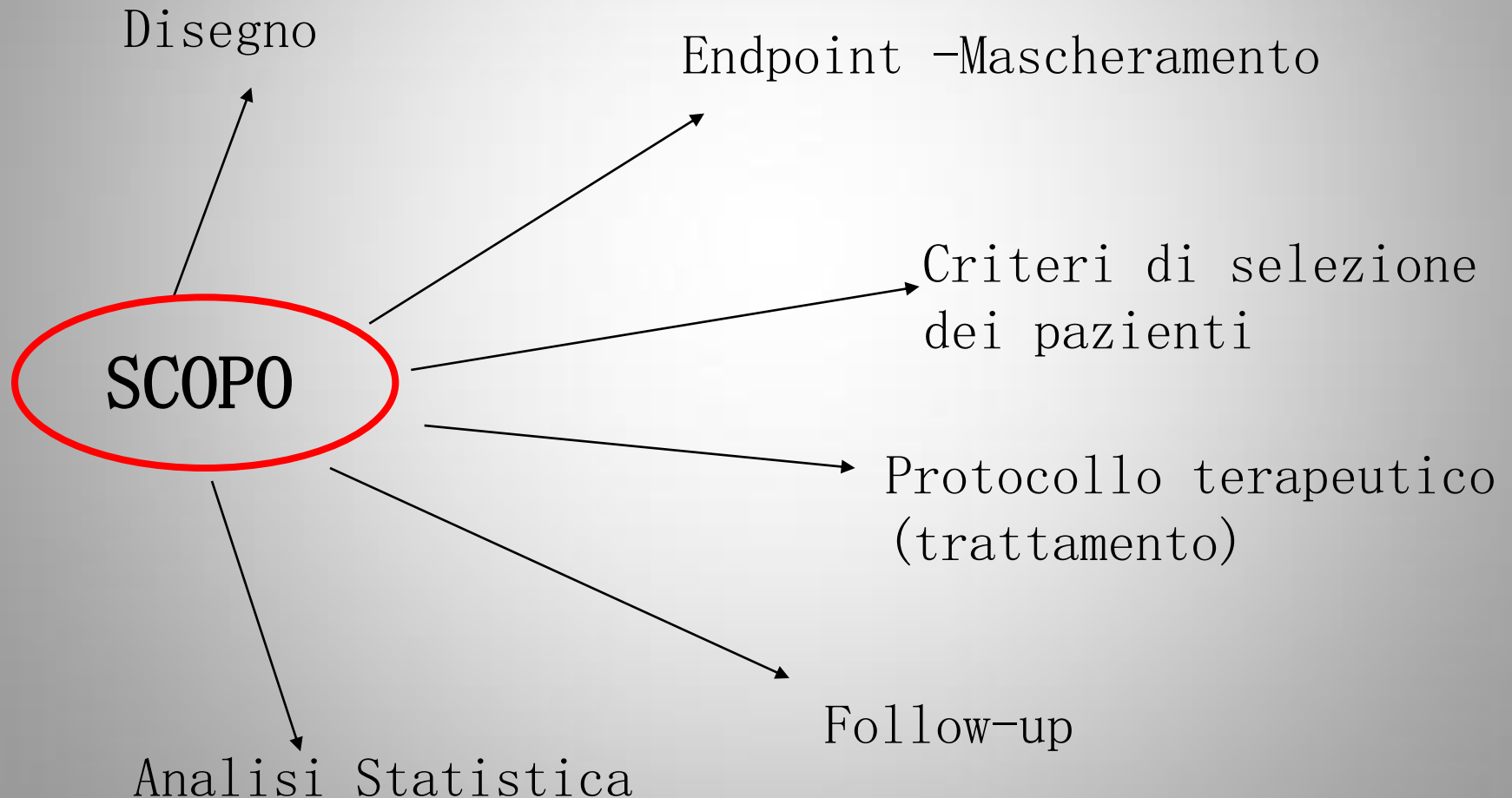


IL TRIAL CLINICO

Con il termine di *trial clinico* o di *sperimentazione clinica* si intende

"... ogni forma di esperimento pianificato su pazienti, programmato per valutare il trattamento più appropriato di futuri pazienti con una determinata condizione patologica. "

L'aspetto piu' importante di uno studio
e' il suo scopo primario (obiettivo)



Obiettivo della ricerca

La definizione degli obiettivi della ricerca va formalizzato

- La scelta degli Endpoints
- Il gruppo di controllo e relativo trattamento
- La scelta dei pazienti

Endpoints

- Gli Endpoints (variabili di risposta, outcomes) sono le variabili misurate in ogni paziente, utilizzate per valutare l'efficacia del trattamento sperimentale.
- Ad ogni quesito corrisponde un Endpoint specifico.

Trial con un nuovo farmaco nella SM – possibili endpoints

- Nuove lesioni RM a 6 mesi (endpoint strumentale)
- Incremento nel volume lesionale RM a 1 anno (endpoint strumentale)
- Incidenza di ricadute cliniche a 2 anni (endpoint clinico)
- Sopravvivenza libera da recidive (endpoint clinico)
- Accumulo di disabilità (EDSS) (endpoint clinico)
- Qualita' di vita (endpoint clinico)

Scelta dell'endpoint

- La scelta dell'endpoint determina la rilevanza scientifica dello studio
- Le caratteristiche 'matematiche' dell'endpoint determinano il tipo di analisi statistica e la stima che quantificherà l'effetto del trattamento

Disegno di studio

- Studio non controllato
- Confronto con controllo storico
- Studio controllato

STUDIO NON CONTROLLATO

- Arruolamento e classificazione gruppo di pazienti
- Predizione esito
- Terapia
- Osservazione risultato
- Confronto con la predizione
- Giudizio di efficacia

PREDIZIONE?

Una predizione è spesso impossibile.

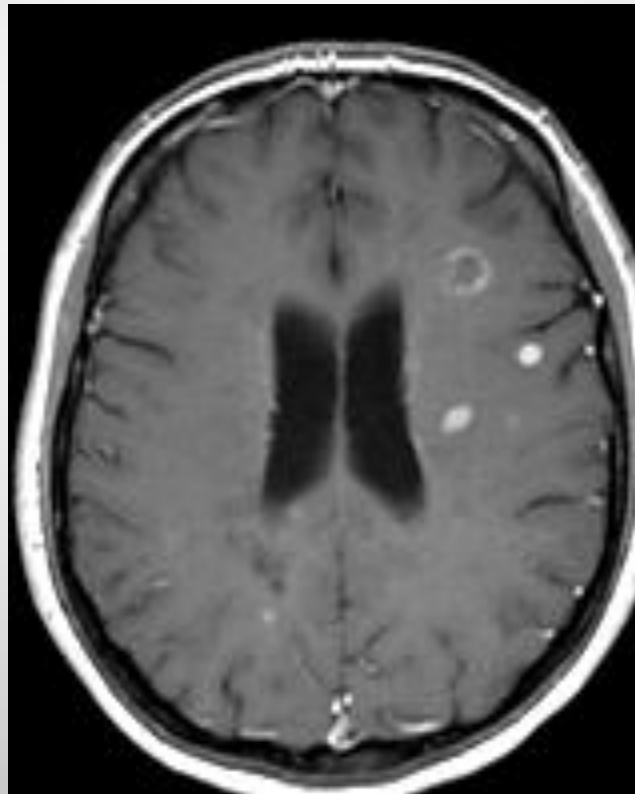
Esempi:

- Il cancro non trattato è sempre una malattia progressiva: falso
- Remissione spontanea (SM)
- Effetto placebo (dolore, insonnia)
- Regressione verso la media (ulcera, artrosi)

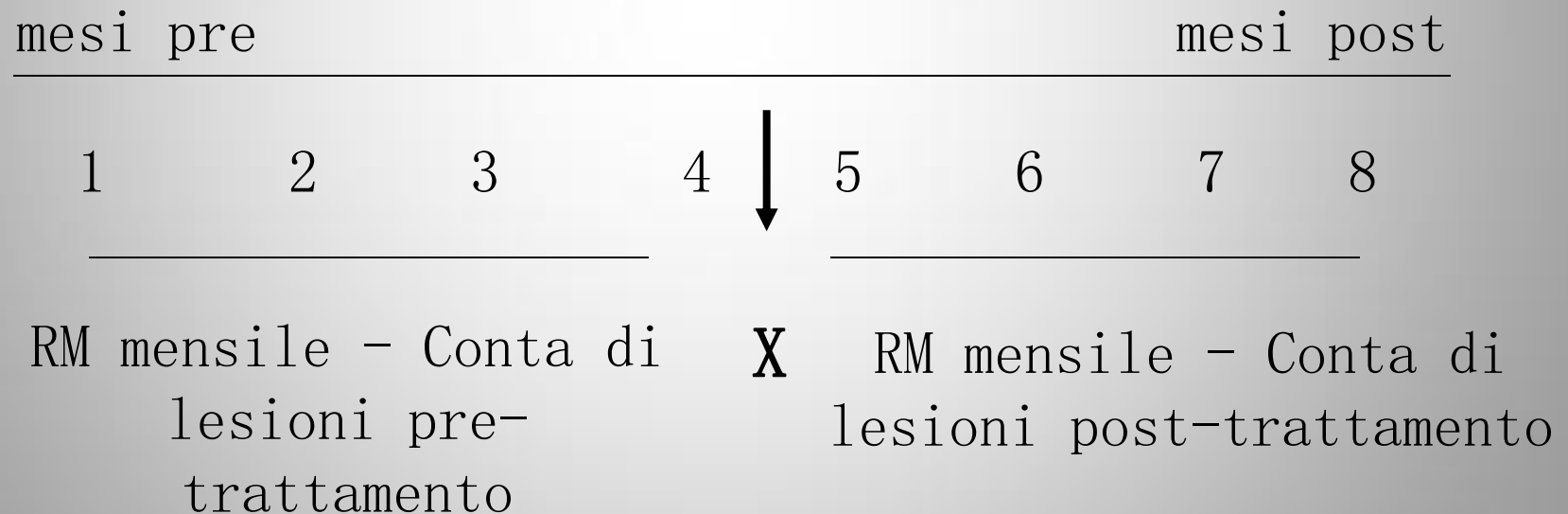
Regressione verso la media

Esempio

La RM nella SM



Studio per valutare se un farmaco X riduce la comparsa di lesioni



Studio per valutare se un
farmaco X riduce la comparsa
di lesioni

Vengono inclusi solo i pazienti che nei
primi 4 mesi hanno avuto più di 4
lesioni

Studio per valutare se un
farmaco X riduce la comparsa
di lesioni

Risultato: I pazienti selezionati hanno
avuto questo numero medio di lesioni:

periodo pre farmaco: media=6
periodo post farmaco: media=4.5

Riduzione del 25%

Simulazione:

- Ipotizzo che il farmaco sia completamente inattivo (ipotesi nulla)
- Simulo le lesioni di 20 pazienti assumendo che tutti abbiano una media di 4 lesioni
- lo faccio per due volte (due periodi di tempo)
- immagino che le due sequenze siano le lesioni di 20 pazienti prima e dopo trattamento

paz	prima	dopo
1	2	4
2	1	7
3	3	4
4	2	1
5	4	5
6	7	5
7	4	3
8	4	2
9	0	2
10	6	3
11	2	4
12	5	3
13	7	3
14	8	7
15	5	7
16	6	6
17	5	4
18	5	3
19	3	4
20	3	6
	4.1	4.15

Metto in ordine i pazienti a seconda
di quante lesioni ho contato
nell'esame pre-trattamento

paz	prima	dopo
1	0	2
2	1	4
3	2	7
4	2	1
5	2	4
6	3	4
7	3	4
8	3	6
9	4	5
10	4	3
11	4	2
12	5	4
13	5	7
14	5	3
15	5	3
16	6	3
17	6	6
18	7	5
19	7	3
20	8	7
	4.1	4.15

Per l'analisi prendo solo i 9 pazienti con più di 4 lesioni nel periodo pre:

paz	prima	dopo
12	5	4
13	5	7
14	5	3
15	5	3
16	6	3
17	6	6
18	7	5
19	7	3
20	8	7
	6.00	4.56

$$p = 0.05$$

paz	prima	dopo
1	0	2
2	1	4
3	2	7
4	2	1
5	2	4
6	3	4
7	3	4
8	3	6
9	4	5
10	4	3
11	4	2
	2.55	3.82

$p = 0.04$

LA REGRESSIONE VERSO LA MEDIA

Le cose lasciate a sé stesse tendono a tornare verso il loro valore normale (medio) qualunque esso sia

Fenomeno particolarmente evidente in malattie fluttuanti

STUDIO NON CONTROLLATO

Questo disegno 'funziona' solo in casi in cui l'esito in assenza di terapia è 'determinato'

Esempio: SLA

malattia rara e rapidamente progressiva
non si osservano miglioramenti spontanei

Uno studio prima-dopo in cui valuto il peggioramento clinico pre-trattamento e durante trattamento è informativo

STUDIO NON CONTROLLATO

REPEATED COURSES OF GRANULOCYTE COLONY-STIMULATING FACTOR IN AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS: CLINICAL AND BIOLOGICAL RESULTS FROM A PROSPECTIVE MULTICENTER STUDY

ADRIANO CHIÒ, MD,¹ GABRIELE MORA, MD,² VINCENZO LA BELLA, MD,³ CLAUDIA CAPONNETTO, MD,⁴ GIANLUIGI MANCARDI, MD,⁴ MARIO SABATELLI, MD,⁵ GABRIELE SICILIANO, MD,⁶ VINCENZO SILANI, MD,⁷ MASSIMO CORBO, MD,⁸ CRISTINA MOGLIA, MD,¹ ANDREA CALVO, MD, PhD,¹ ROBERTO MUTANI, MD,¹ SERGIO RUTELLA, MD,⁹ FRANCESCA GUALANDI, MD,¹⁰ MARIO MELAZZINI, MD,^{8,11} ROSANNA SCIMÈ, MD,¹² MARIO PETRINI, MD,¹³ PAOLA BONDESAN, BS,¹⁴ SILVIA GARBELLI, PhD,¹⁵ STEFANIA MANTOVANI, PhD,¹⁵ CATERINA BENDOTTI, PhD,¹⁶ CORRADO TARELLA, MD,¹⁷ and the STEMALS Study Group

STUDIO NON CONTROLLATO

Clinical Assessments. Patients were enrolled in the protocol and were followed for 4 months (lead-in phase, T – 4 to T0), without any specific treatment other than riluzole and supportive care measures. At each scheduled visit, patients were subjected to the following: the ALSFRS-R; FVC assessment; and the McGill Quality of Life Questionnaire.¹⁶ Adverse events (AEs) were assessed at each visit.

FIGURE 1. STEMALS protocol. Patients were followed for 4 months (*lead-in period*), after which G-CSF was administered subcutaneously at a dose of 5 µg/kg every 12 hours for 4 consecutive days. In addition, 18% mannitol was administered four times per day for 5 consecutive days starting on the third day of G-CSF administration. Four G-CSF courses were delivered to each patient at 3-month intervals (months 0, 3, 6, and 9); the final assessment was scheduled for month 12 (*treatment period*).

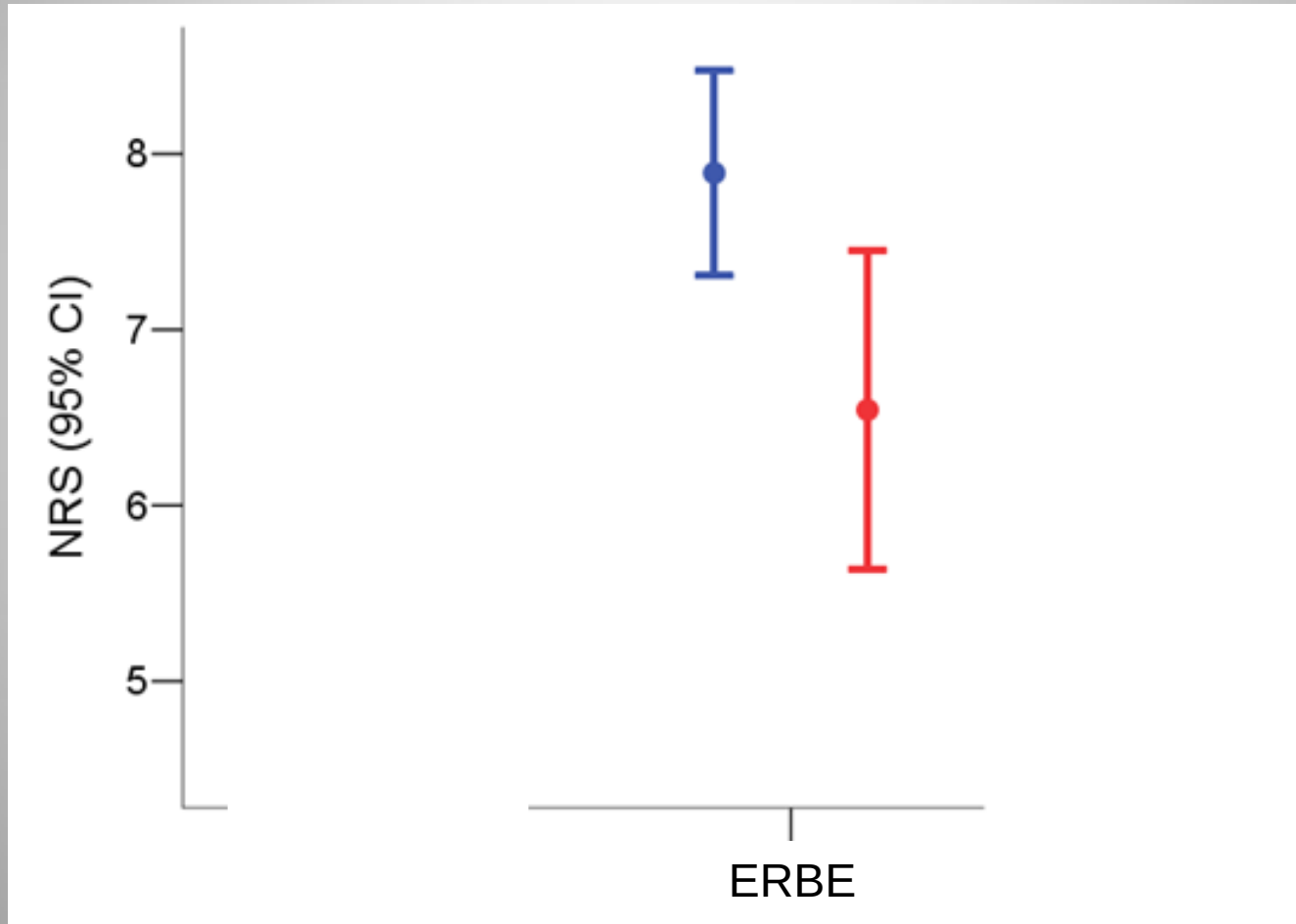
STUDIO NON CONTROLLATO

Table 1. Mean monthly decline in ALSFRS-R score and FVC.

	T –4 to T0	T0 to T12	Variation*	P (t-test)
ALSFRS-R score	1.45 (0.96)	1.15 (0.99)	–23.0%	0.21
FVC	2.61 (2.75)	1.91 (1.97)	–26.8%	0.30

**Lead-in phase vs. treatment phase.*

Effetto placebo: erbe per il dolore neuropatico



CONSEGUENZE

Per valutare l'efficacia di un trattamento e' necessario confrontare il gruppo di pazienti trattato con un altro gruppo 'di controllo' sottoposto a terapia standard o non trattato

I CONTROLLI STORICI

Gruppo di pazienti selezionato in
un altro periodo o in un'altra
area

trattato con terapia standard o
non trattato

da utilizzare come confronto per
valutare l'efficacia di un
trattamento sperimentale

I CONTROLLI STORICI

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

N.B. La maggior parte dei nuovi
trattamenti producono miglioramenti
prognostici moderati/modesti
(riduzione della mortalita' del 10-
30%)

PROBLEMI NELL'UTILIZZO DEI GRUPPI DI CONTROLLO STORICI

- Variabilità biologica
- Criteri di selezione
- Terapie di supporto
- Diversa rilevazione delle risposte e dei protocolli di follow-up e rilevazione
- Stadio della malattia (anticipazione diagnostica, nuove tecnologie)
- Stage Migration (fenomeno di Will Rogers)

Control group=Contemporary and Historical cohort

**Association Between Use of Interferon Beta
and Progression of Disability in Patients
With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis**

Shirani et al, JAMA Neurology 2012

British Columbia database (1985–2008)

- RRMS patients treated with IFNbeta, 1995–2004 (n=868)
- Untreated contemporary cohort, 1995–2004, (n=829)
- Historical cohort, 1985–1995, (n=959)

- Baseline=time of eligibility for IFN beta
- Adjustment for baseline covariates
- Treatment initiation=time dep covariate

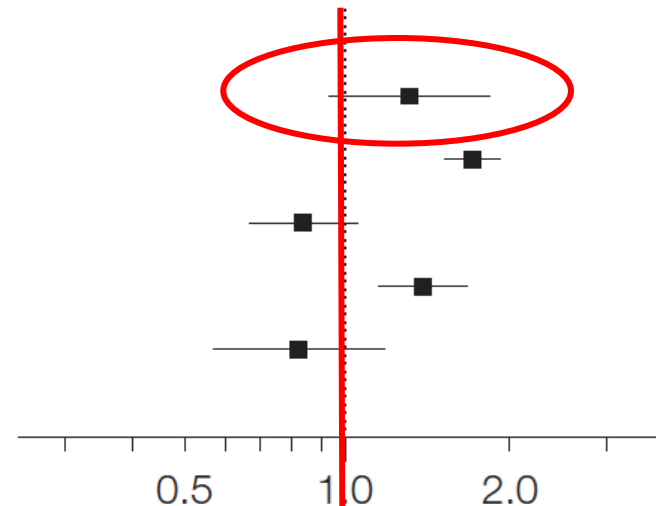
Outcome: time to reach EDSS=6

CONTEMPORARY COHORT

TREATED BETTER

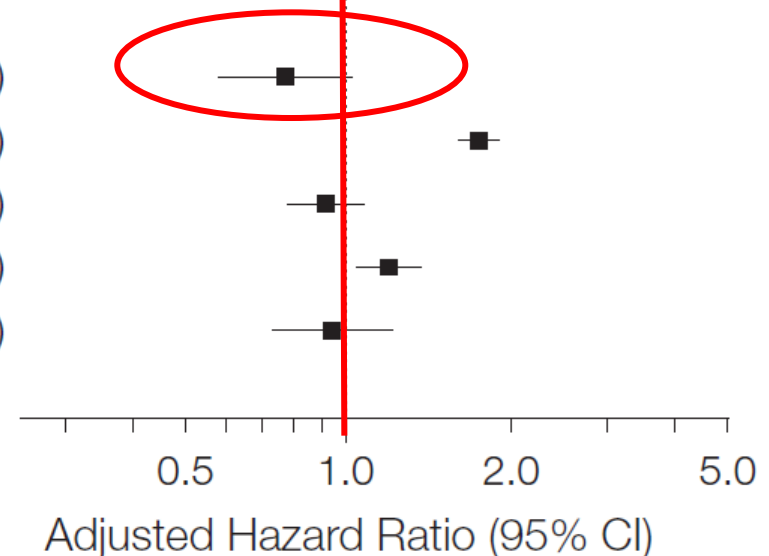
UNTREATED BETTER

Factors	Adjusted Hazard Ratio (95% CI)
Interferon beta-exposure 	1.30 (0.92-1.83)
EDSS score at baseline	1.70 (1.52-1.91)
Disease duration at baseline	0.82 (0.65-1.03)
Age at baseline	1.37 (1.14-1.66)
Female	0.81 (0.56-1.16)



HISTORICAL COHORT

Factors	Adjusted Hazard Ratio (95% CI)
Interferon beta-exposure 	0.77 (0.58-1.02)
EDSS score at baseline	1.75 (1.61-1.90)
Disease duration at baseline	0.91 (0.77-1.07)
Age at baseline	1.19 (1.04-1.36)
Female	0.94 (0.73-1.21)



Prognosi del tumore al polmone localizzato:

anni 70: sopravvivenza media 9 mesi (6-24 mesi)

anni 90: sopravvivenza media 11 mesi (8-24 mesi)

Prognosi del tumore al polmone metastatico:

anni 70: sopravvivenza media 3 mesi (1-6 mesi)

anni 90: sopravvivenza media 4.5 mesi (1-8 mesi)

Feinstein AR, Sosin DM, Wells CK.

The Will Rogers phenomenon: stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer.

N Engl J Med 1985;312:1604 –1608.

Welcome to the **WILL ROGERS** Home Page



Will Rogers
1879-1935



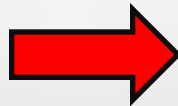
Howdy!

- 
- American-Cowboy Humorist •
 - Part-Cherokee Indian •
 - Trick Roper •
 - Ziegfeld Follies Star •
 - Radio Commentator •
 - Star of 71 Motion Pictures •
 - Syndicated Newspaper Columnist •
 - Author •
 - Philosopher •
 - Philanthropist •

IL FENOMENO DI WILL ROGERS

Quando gli Oakies* sono migrati in California, è aumentato il quoziente intellettuale di entrambi gli Stati.

** contadini poveri dell'Oklahoma durante le migrazioni all'Ovest*



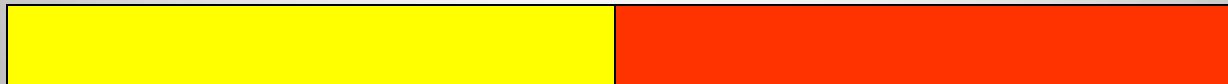
IL FENOMENO DI WILL ROGERS

La sopravvivenza dei pazienti con
cancro metastatico è peggiore di
quella di tutti i pazienti con cancro
localizzato

SOPRAVVIVENZA

METASTATICI

LOCALIZZATI



1 mese

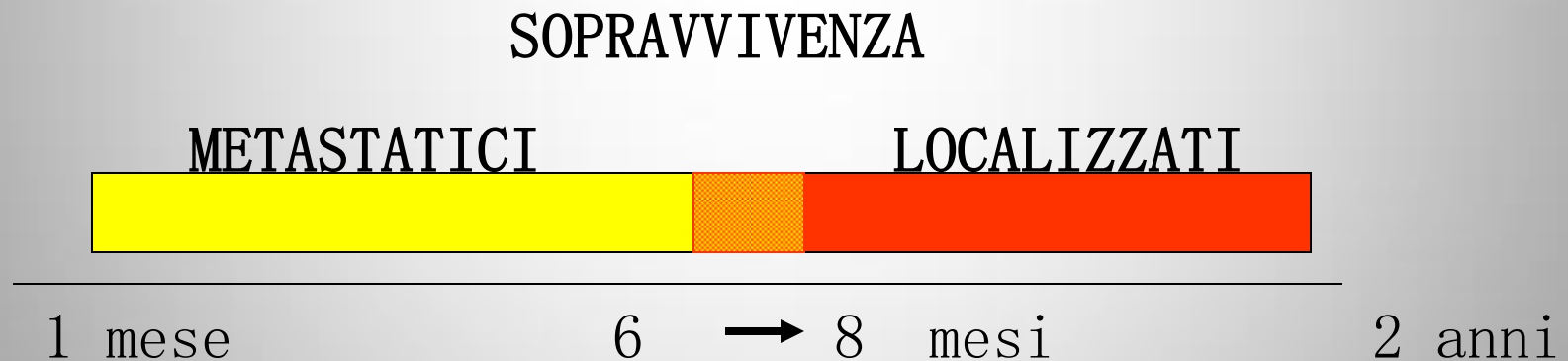
6 mesi

2 anni

DIAGNOSI ANNI '70

IL FENOMENO DI WILL ROGERS

Negli anni 90 alcuni pazienti che erano classificati come localizzati vengono invece classificati come metastatici (TAC)

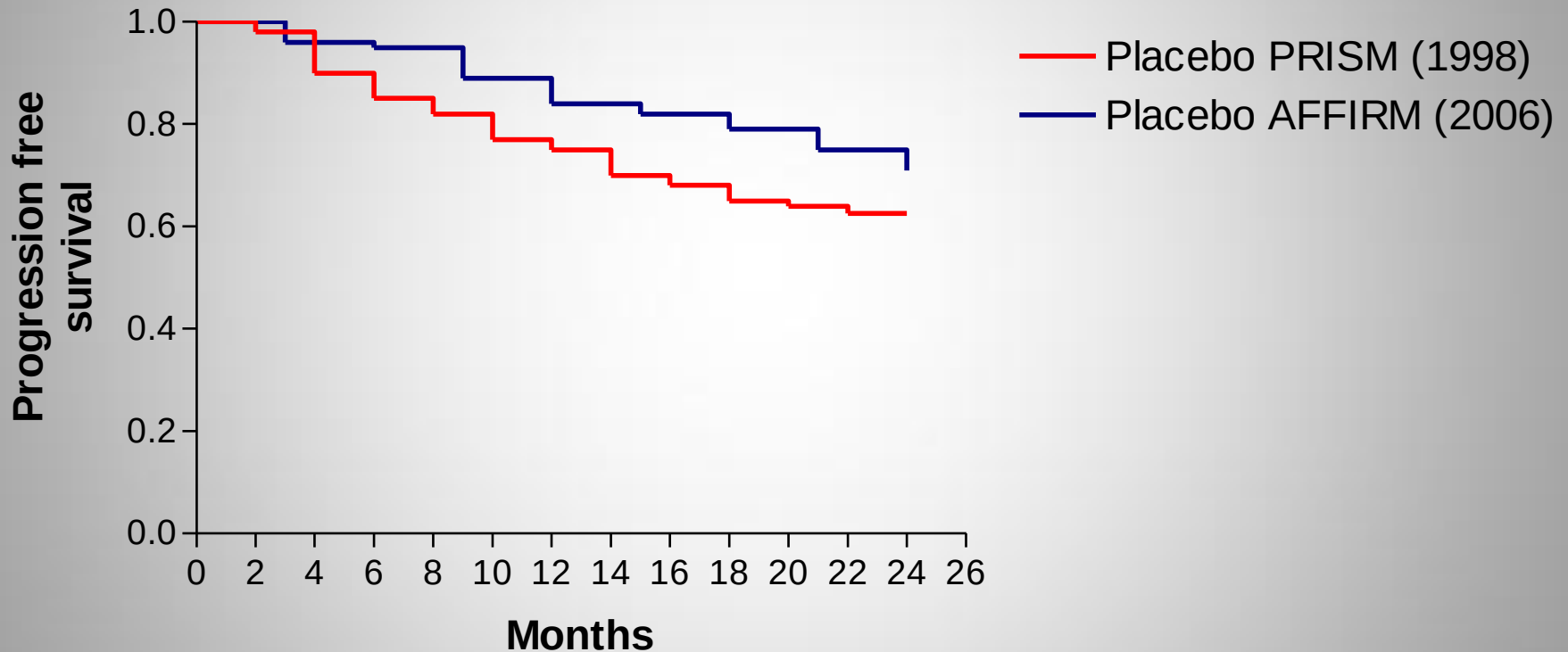


DIAGNOSI ANNI '90

IL FENOMENO DI WILL ROGERS

- Il confronto con gruppi di controllo storici è pericoloso
- Per valutare miglioramenti prognostici bisogna confrontare due gruppi paralleli

Variazione di prognosi nel tempo



PRISMS Study Group. Lancet. 1998;352:1498-1504

Polman CH et al. N Engl J Med. 2006;354:899-910

PROBLEMI NELL'UTILIZZO DEI GRUPPI DI CONTROLLO STORICI

- Non e' possibile identificare in periodi e/o centri diversi pazienti a prognosi identica
- I motivi della variabilita' prognostica sono innumerevoli, di difficile identificazione e non quantificabili
- Le prove di questo bias sono talmente forti e numerose da precludere l'utilizzo dei controlli storici, SE NON IN PRESENZA DI MUTAMENTI PROGNOSTICI IMMEDIATI E RADICALI

Il gruppo di controllo

- E' un gruppo di pazienti che deve possedere, nei limiti della variabilità casuale, tutti i requisiti del gruppo trattato tranne il trattamento in studio
- Il gruppo di controllo serve a valutare se il trattamento con il farmaco è in grado o meno di produrre benefici terapeutici

Il trattamento di controllo

- Il gruppo di controllo può essere trattato con:
- PLACEBO
- TRATTAMENTO STANDARD
- NESSUN TRATTAMENTO

LO STUDIO CLINICO CONTROLLATO

POPOLAZIONE TARGET

POPOLAZIONE SELEZIONATA

TRATT A



ESITO

TRATT B



ESITO

CONFRONTO
STATISTICO

L' ASSEGNAZIONE DEL TRATTAMENTO

- DECISIONE DEL MEDICO
- DECISIONE DEL PAZIENTE
- GRUPPO A E GRUPPO B SIMILI
- A CASACCIO
- A CASO $\Rightarrow$ STATISTICA

RANDOMIZZAZIONE

LA STORIA DEI GUPPIES



Un gruppo di ricercatori studia la tox di 5 inquinanti dividendo 500 guppies in 5 vasche (n°1-n°2-n°3-n°4-n°5)

Si osserva una mortalità che più che dipendere dagli inquinanti diminuisce all'aumentare del numero di vasca.



CAVOLI



Gli agricoltori sanno che è sbagliato studiare l'effetto di un qualche agente sulla crescita dei cavoli alternandolo "un cavolo si uno no".

Tra due cavoli vicini uno ha sempre il sopravvento sull'altro e nelle colture si osserva un'alternanza di cavoli grossi e piccoli.

RANDOMIZZAZIONE

- Assegnazione dei trattamenti con una sequenza:
- Casuale
- Ignota sia al medico che al paziente
- Imprevedibile
- Non sistematica
- Riproducibile

LO STUDIO CLINICO CONTROLLATO



IL MASCHERAMENTO: LO STUDIO IN APERTO, IN SINGOLO O IN DOPPIO CIECO

Mascheramento: metodo per nascondere
il braccio di assegnazione al
paziente, al terapeuta e ai
'valutatori'

IL MASCHERAMENTO

Lo scopo è quello di prevenire:

- bias nella rilevazione dell'endpoint
- bias nella classificazione dell'endpoint
- non compliance
- contaminazione
- bias nella decisione di interrompere lo studio

MASCHERAMENTO

- Fattori da considerare
- Tipo di endpoint
- Gravita' della malattia
- Via di somministrazione
- Tossicita' dei due trattamenti
- Consenso informato
- Costi e problemi organizzativi
- Scopo dello studio
- Mascheramenti differenziati per pz, medico, classificatori e valutatori

Mascheramenti necessari per vari endpoints

Endpoint	Paziente	Terapeuta	Valutatore	Statistico
Dolore	si	si	si	si
Recidiva	si	no	si	si
Lesioni RM	no	no	si	si
Mortalita' per causa	no	no	si	si
Mortalita' generale	no	no	no	si

PRINCIPIO ‘INTENTION TO TREAT’

- Tutti i pazienti randomizzati, indipendentemente dall’eleggibilita’, dal trattamento ricevuto, e dalla compliance al follow-up devono essere inseriti nell’analisi dei risultati
- Motivazioni:
- Validita’ statistica
- Applicabilita’ alla pratica clinica