



# **LE TIPOLOGIE DEGLI STUDI CLINICI**

**Domenico Criscuolo**

**Negrar, 29 aprile 2014**



**Nelle ricerche clinico-terapeutiche si  
persegue lo scopo di saggiare l'efficacia della  
nuova terapia in termini quantitativi e  
differenziali.**

**Lo scopo di ogni studio clinico è  
di ottenere le basi  
per una presa di decisioni.**



# **QUESTO OBIETTIVO SI OTTIENE CON DIVERSE TIPOLOGIE DI STUDI**

**OGGI PARLEREMO DI DUE TIPI DI STUDI CLINICI:**

- STUDI CLINICI SPERIMENTALI**
- STUDI CLINICI OSSERVAZIONALI**



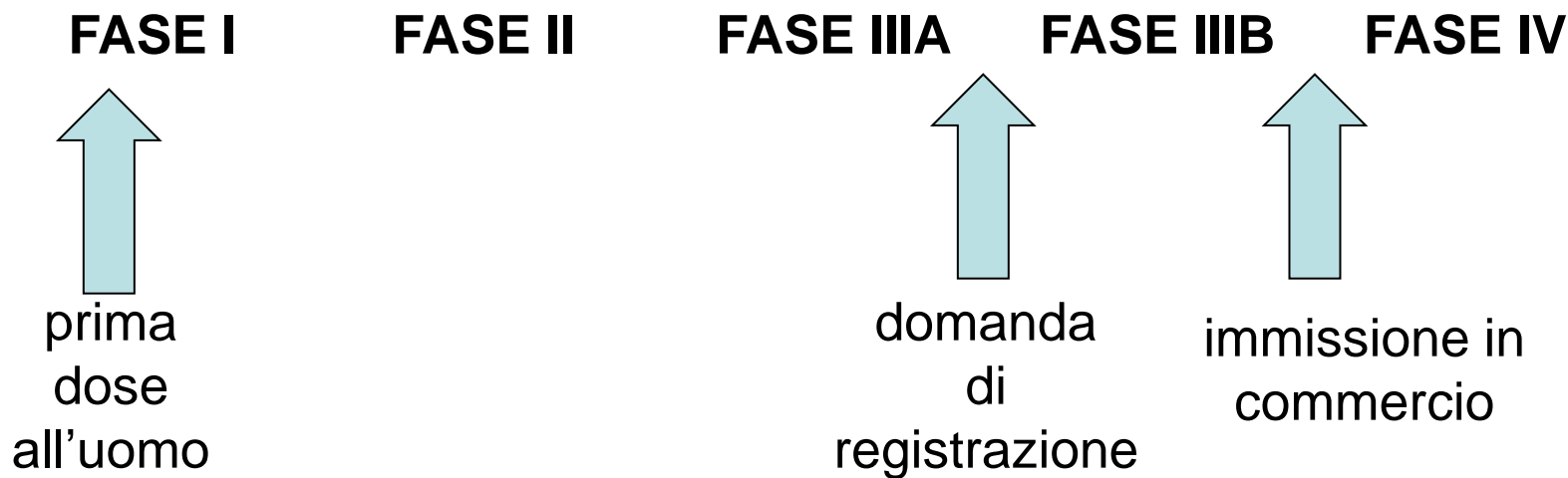
# STUDI CLINICI SPERIMENTALI

*(Controlled Clinical Trials,  
Randomised Clinical Trials, RCT)*

- Si basano sulla teoria della probabilità
- Permettono l'inferenza da campione a popolazione
- Caratteristiche principali:
  - \* rappresentatività del campione
  - \* introduzione di elementi esterni
  - \* confronto valido fra due sottocampioni



# LE 4 FASI DELLA RICERCA CLINICA

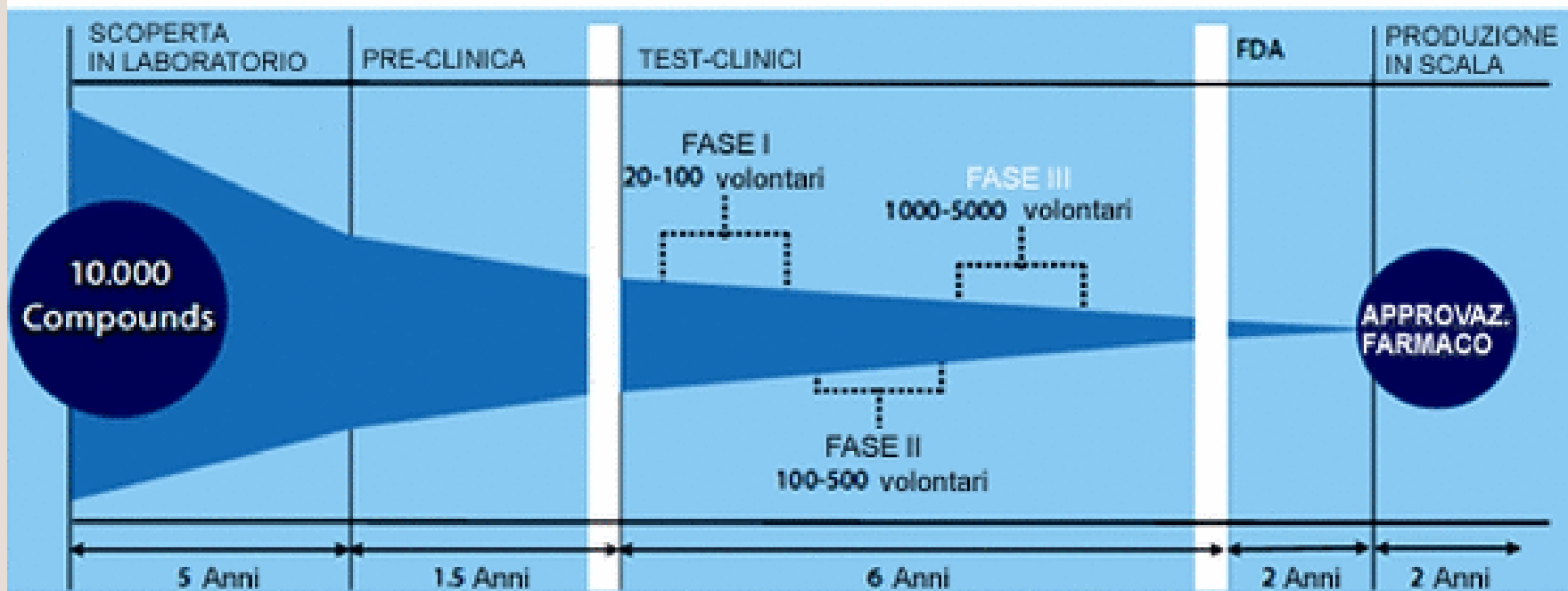




# IL VIAGGIO DEL FARMACO



Solo una molecola su 10.000 diventa un farmaco



Source: PhRMA Profile.



# Fase I



## Farmacologia clinica e tollerabilità

- Obiettivo principale: determinare la singola dose accettabile (cioè la dose che ha il miglior rapporto beneficio/rischio).
- Esperimenti: disegno tipo dose-escalation (quasi sempre in aperto), cioè si aumenta la dose secondo particolari modelli di studio per studiarne gli effetti.
- Soggetti: volontari sani (con eccezioni = oncologia).
- Valutazioni: tollerabilità (DMT), metabolismo e biodisponibilità, in alcuni casi si studiano anche dosi multiple.



# Fase II



## Valutazione clinica del farmaco

- Studi in selezionate popolazioni di pazienti per valutare efficacia e tollerabilità, e definire la dose.
- IIa: studio pilota, spesso in aperto, con diverse dosi, ma con esiti misurabili.
- IIb: studi randomizzati a gruppi paralleli, in doppio cieco, con casistica più ampia/placebo.
- Prima di arrivare in fase III si effettuano più studi di fase II con diversi obiettivi e diverse dosi.





# FASE III



## Valutazione di efficacia e tollerabilità

- Dopo la dimostrazione che il farmaco è ben tollerato ed efficace, è necessario effettuare uno studio di tipo comparativo. Confronto vs placebo/standard di riferimento, meglio cieco.
- Gli studi di fase III hanno una dimensione molto ampia di soggetti, e criteri di inclusione meno restrittivi degli studi di fase II.
- Gli studi di fase III devono essere svolti in condizioni metodologiche molto rigorose.



# FASE IV

Dopo la registrazione (AIC) del farmaco è necessario continuare la ricerca al fine di migliorare la conoscenza del profilo di efficacia e tollerabilità su casistiche sempre più ampie, in condizioni meno restrittive, per studiare la frequenza di eventi avversi, di verificare interazioni con altri farmaci, di valutare l'efficacia in popolazioni meno selezionate e in condizioni di reale impiego del farmaco.

Possono essere studi in aperto, ma sempre randomizzati e comparativi.



# Clinical Trial: definizione



Qualsiasi forma di *esperimento pianificato* che coinvolge pazienti ed ha come obiettivo quello di fornire informazioni sul più appropriato trattamento da somministrare ai pazienti in una determinata condizione.

Le informazioni ottenute su un campione di pazienti sono poi estese alla popolazione generale.



# Sviluppo storico

- **1753**, Lind: pianifica uno studio comparativo sul più promettente trattamento per lo scorbuto.  
“I took twelve patients in scurvy on board of Salisbury at sea. The cases are similar as I could have them..they lay together in one place... and had one diet common to them all. Two of these ordered a quarter of cider a day. Two others took twenty-five gutt of elixir vitriol..two others took two spoonfuls of vinegar.....The most sudden and visible good effects were perceived from the use of orange and lemons, one of those who had taken them being at the end of six days fit for duty.. The other.. was appointed nurse for the rest of the sick.”

(1) Pocock, Clinical Trials: a practical approach, John Wiley & Sons



# Sviluppo storico

- **1948 Primo clinical trial randomizzato** con un appropriato gruppo di controllo: studio sull'effetto della streptomicina nel trattamento della tubercolosi polmonare.

Lo studio coinvolse pazienti da diversi centri, e fu condotto con grande accuratezza nella pianificazione, esecuzione ed analisi dei dati.

I pazienti erano randomizzati attraverso buste sigillate a streptomicina e riposo a letto, o solo riposo a letto.

La valutazione era fatta attraverso radiografie del torace.

- **(1) Pocock, Clinical Trials: a practical approach, John Wiley & Sons**



# Il disegno sperimentale



Un adeguato disegno sperimentale permette di controllare e prevenire la distorsione.

Un'adeguata analisi statistica permette di stabilire la verosimiglianza di spiegazioni basate su fluttuazioni casuali.

Controllati tali aspetti posso concludere per l'esistenza di effettive differenze.



# Il disegno sperimentale



- Rispondere all'obiettivo dello studio
- Prevenzione del bias
- Efficienza
- Integrità del processo
- Dimensione campionaria



# Studi clinici comparativi



- Gli studi di fase III sono studi comparativi.
- L'obiettivo è confrontare l'esperienza di un gruppo di pazienti in un nuovo trattamento con quella di un simile gruppo di pazienti con il trattamento standard (o placebo).  
Il Randomized Controlled Trial (RCT) e' il modo più AFFIDABILE di condurre ricerca clinica.





## Studi non controllati

- E' lo studio (aperto) di un unico gruppo di soggetti ai quali viene somministrato un determinato trattamento:

lo studio di un unico gruppo di soggetti non permette di eliminare dalla misura della risposta al trattamento alcuni fattori (noti e ignoti) che possono aver influenzato l'effetto del trattamento in studio.



# Studi controllati

Studi “controllati” verso il basale (pre-post)

- il confronto avviene verso il dato basale: solo uno dei fattori in gioco (lo stato iniziale) è sotto controllo.



- Studi controllati verso gruppo di controllo contemporaneo, non randomizzati:
  - si studiano due gruppi di soggetti senza particolari regole di assegnazione.

Anche in questo caso non e' possibile escludere il bias nell'assegnazione dei pazienti ad un gruppo (ad esempio ai più gravi si evita il trattamento meno tollerato, oppure si favorisce il nuovo trattamento assegnando i pazienti meno gravi).



- Studi controllati aperti verso gruppo di controllo contemporaneo, randomizzato:
  - si studiano due gruppi con trattamento assegnato in modo casuale e noto, non si elimina la distorsione delle osservazioni.



- Studi controllati verso gruppo di controllo contemporaneo, randomizzato, in condizioni di cecità:
  - si studiano due gruppi con trattamento assegnato in modo casuale ed ignoto

Questi studi rappresentano l'unico modo per evitare che fattori noti e ignoti influenzino la misura dell'effetto del trattamento.



# Studi clinici controllati: conclusioni



- Rappresentano il “gold standard” della ricerca clinica in quanto:
  - sono studi di superiorità caratterizzati da validità interna;
  - evitano la sovrastima dell’effetto;
  - forniscono una più corretta valutazione della sicurezza.



# Prevenzione dei bias



Disegno	Stato iniziale A	Storia naturale B	Fattori non specifici C	Errori di misura D	Valutazione finale A+B+C+D
Non controllato	☹	☹	☹	☹	☹
Confronti storici	☹	☺	☹	☹	☹
Controllato, non rand.	☹	☺	☺	☺	☺
Randomizzato, non cieco	☺	☺	☺	☺	☺
RCT, DB	☺	☺	☺	☺	☺



Nella sperimentazione clinica  
il pilastro dell'evidenza è  
lo studio clinico controllato,  
che è uno studio sperimentale.





# STUDI CLINICI OSSERVAZIONALI

*(inchieste, surveys)*

- Raccolta sistematica di osservazioni
- senza elementi introdotti dall'esterno che modifichino la normale pratica clinica



# STUDI CLINICI OSSERVAZIONALI

## Qualche esempio

Uno studio osservazionale che preveda la suddivisione dei pazienti in due o più gruppi mediante randomizzazione ...

**NON E'**  
uno studio osservazionale!



# STUDI CLINICI OSSERVAZIONALI

## Qualche esempio

Uno studio osservazionale che preveda l'utilizzo di un braccio di controllo con placebo.....

**NON E'**  
uno studio osservazionale!



# STUDI CLINICI OSSERVAZIONALI

## Qualche esempio

Uno studio osservazionale che preveda un numero maggiore di visite di controllo, di prelievi ematici o biotici, od altre manovre non standard.....

**NON E'**

**uno studio osservazionale!**



Ultima considerazione:  
  
Controlled clinical trials  
  
VS  
  
Evidence Based Medicine

# evidence-based medicine

---

**the Japanese eat a low fat diet and have lower rates of cardiovascular disease than the English and Americans**

**the French eat a high fat diet and have lower rates of cardiovascular disease than the English and Americans**

**the Chinese drink little alcohol and have lower rates of cardiovascular disease than the English and Americans**

**the Italians drink much alcohol and have lower rates of cardiovascular disease than the English and Americans**

**conclusion?**

**eat and drink whatever you want  
it's speaking English that kills you**