

# Types of Clinical Research

1. Case Reports  
Anecdotal → Problem
  
2. Observational
  - a. Case Control
  - b. Cross Sectional
  - c. Cohort studies
  
3. Drug Development  
(Phase 0, Phase I, & Phase II)  
→ Dose and activity
  
4. Experimental (Clinical Trial) Phase III  
→ “Effect”

# Phases of Clinical Trials (Cancer)

## Phase 0 – Preclinical

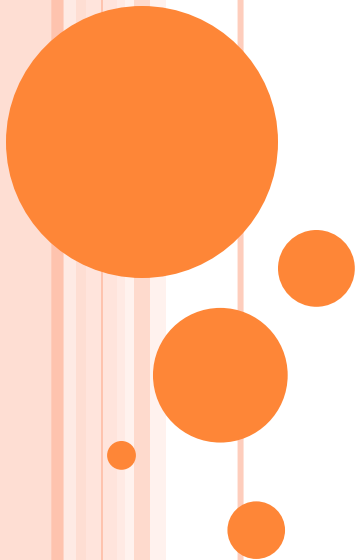
- *Preclinical animal studies*
- *Looking for dose-response*

## Phase I

- *Seeking maximum tolerated dose (MTD)*
- *Patients usually failed other alternatives*

## Phase II

- *Estimate of drug activity*
- *Decide if drug warrants further testing (Phase III)*
- *Estimate of serious toxicities*



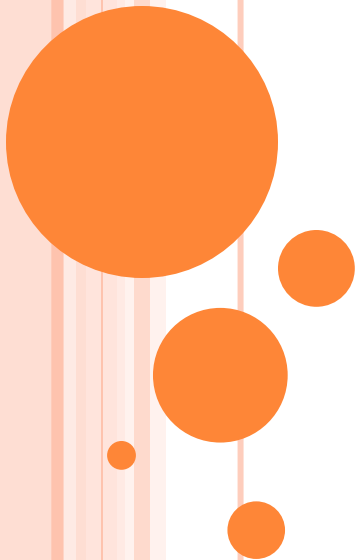
# Phases of Clinical Trials

## Phase III

- *Provide effectiveness of drug or therapy*
- *Various designs*
  - *No control*
  - *Historical control*
  - *Concurrent*
  - *Randomized*
- *Testing for treatment effect*

## Phase IV

- *Long term post Phase III follow-up*
- *Concern for safety*



# Summary of Phases I-III

	# Subs.	Length	Purpose	% Drugs Successfully Tested
<b>Phase I</b>	20-100	Several months	Mainly Safety	70%
<b>Phase II</b>	Up to several 100	Several months-2 yrs.	Short term safety; mainly effectiveness	33%
<b>Phase III</b>	100s-several 1000	1-4 yrs.	Safety, dosage & effectiveness	25-30%

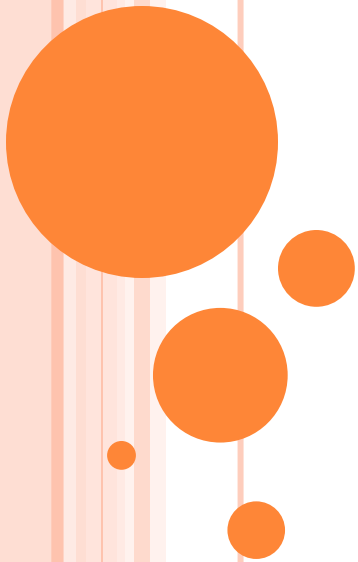
# Sperimentazione clinica randomizzata (Fase III)

- Particolare tipo di studio di coorte
- Il ricercatore determina i livelli del determinante (trattamento) a cui sono esposti i soggetti
- Il gruppo sperimentale e il gruppo di controllo sono resi confrontabili mediante randomizzazione
- RCT (Randomised Clinical Trial) è l'esempio più frequente

# Randomized Clinical Trials

## *Scopi*

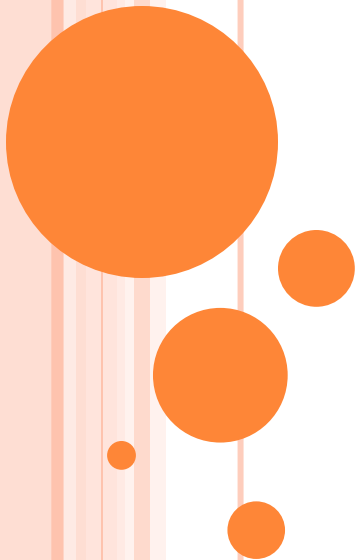
- Valutare l'*efficienza* e la *sicurezza* di un nuovo intervento
- Valutare l'*efficienza* e l'*efficacia* dell'erogazione di uno o più servizi sanitari



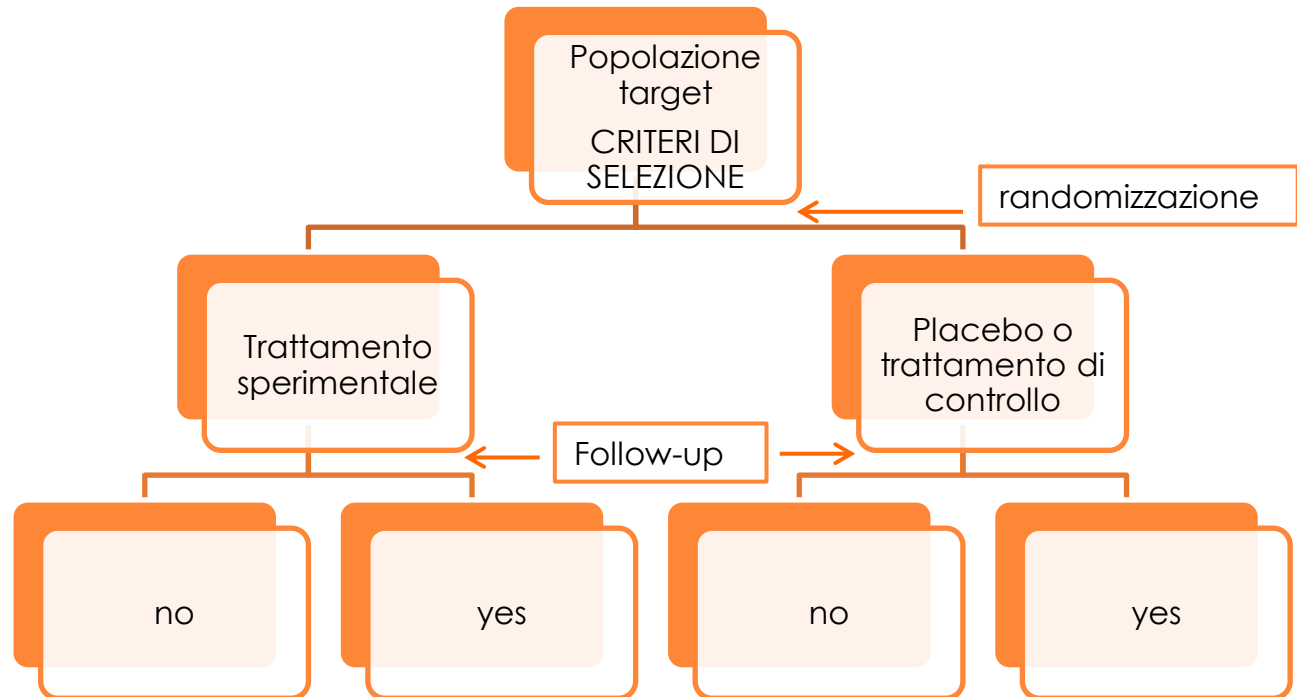
# RCT – Randomised Clinical Trial

## *Caratteristiche distintive*

- Randomizzazione (confrontabilità delle popolazioni)
- Trattamento sperimentale vs placebo (confrontabilità degli effetti)
- Cecità (confrontabilità delle informazioni)



# Disegno di base di un RCT



Accertamento dell'outcome



# RCT Soggetti arruolati



Giudicati idonei  
Criteri di eleggibilità



Assenso alla partecipazione  
Consenso informato

## CRITERI DI ELEGGIBILITA':

- Pazienti che possono trarre beneficio dal trattamento e hanno l'indicazione per il trattamento in studio (*es: pz non terminali*)
- Pazienti per i quali è probabile osservare i risultati del trattamento (*es: uso dell'aspirina per ridurre il rischio di mortalità cardiovascolare → soggetti > 40 anni*)
- Pazienti per i quali è probabile non avere effetti dannosi (*es: donne non in gravidanza*)
- Pazienti per i quali l'aderenza al protocollo è verosimilmente elevata (*es: pazienti autonomi o assistiti*)

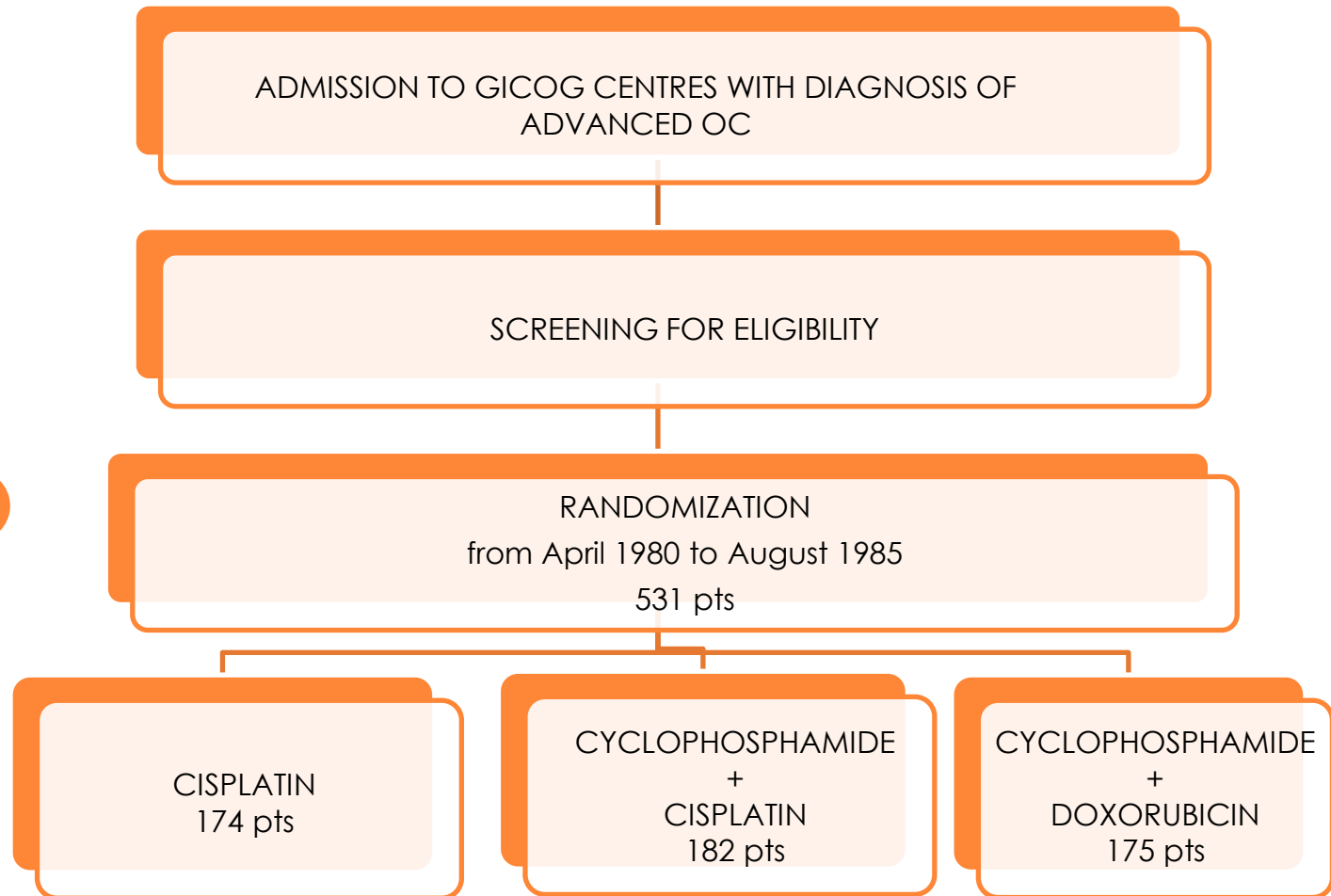
# RCT

## *Follow-up*

- Le definizioni e i metodi devono essere semplici e completamente definiti nel protocollo
- Outcome misurato in modo standardizzato
- Follow-up effettuato con lo stesso livello di accuratezza nei gruppi a confronto
- Il follow-up inizia al momento della randomizzazione e continua in tutti i soggetti per un definito periodo di tempo
- Tutte le perdite al follow-up devono essere segnalate

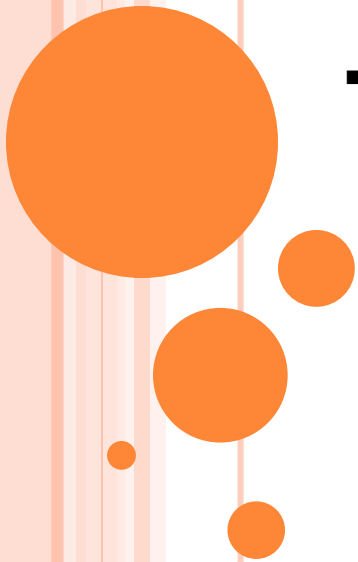
## **Esempio:**

Sperimentazione clinica su pazienti con cancro avanzato alle ovaie per valutare l'effetto sulla sopravvivenza di tre differenti trattamenti farmacologici [Gruppo Interregionale Cooperativo Oncologia Ginecologica (GICOG). The Lancet 1987;2:353-9]

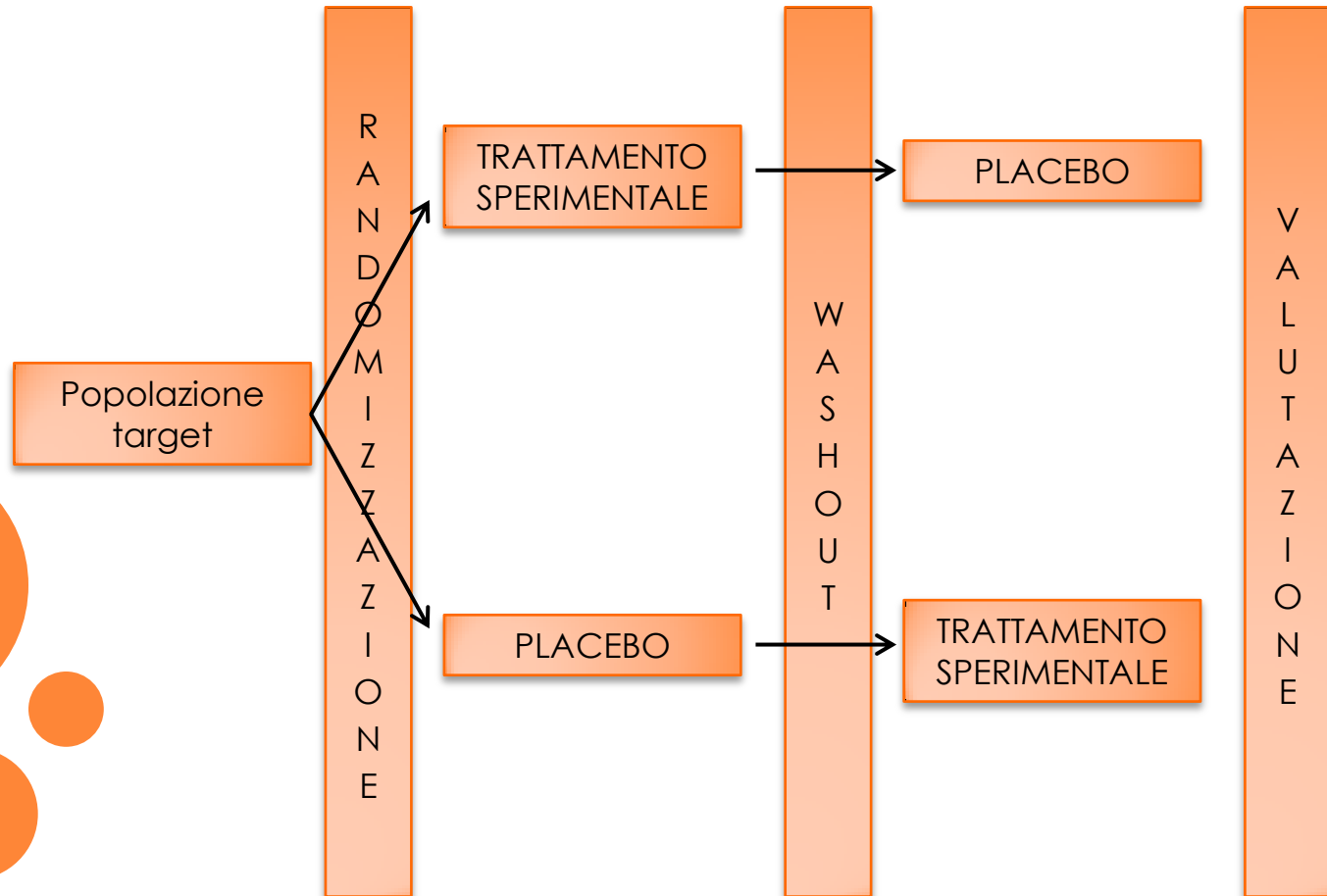


## ***Es. cont***

- Criteri di eleggibilità istologicamente confermato;
  - Stadio del tumore III o IV (F.I.G.O.)
  - Indicazione per la chemioterapia
  - No precedenti tumori in altri siti
  - No precedente chemio o radioterapia
  - Consenso informato
  
- Variabile di risposta principale
  - Tempo di sopravvivenza



# Disegno cross-over



Ogni soggetto è il controllo di se stesso: il valore dell'outcome alla fine del trial è confrontato con quello al baseline

# VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA

## 1. OUTCOME DICOTOMICI

- Morte
- Occorrenza/ricorrenza di una condizione morbosa (*mancata risposta, recidiva locale, metastasi, ...*)
- Comparsa di tossicità

	Insuccessi ( $M_1$ )	Successi ( $M_0$ )	Totale
Gruppo sperimentale ( $D_1$ )	a	b	a+b
Gruppo di controllo ( $D_0$ )	c	d	c+d

### MISURE DI EFFICACIA DEL TRATT. SPERIMENTALE:

RR

RD

OR

NNT = number needed to treat =  $1/RD$   
(esprime il n. pazienti da trattare x evitare  
1 evento infausto)

## 2. OUTCOME QUANTITATIVI (distribuiti normalmente)

- Parametri biologici o patologici (*calcemia, dimensione della massa tumorale*)
- Differenza/rapporto tra il valore di un parametro biologico misurato prima e dopo la somministrazione del trattamento

	Numero di pazienti	Valore medio	Dev. standard
Gruppo sperimentale ( $D_1$ )	$n_1$	$\bar{x}_1$	$S_1$
Gruppo di controllo ( $D_0$ )	$n_0$	$\bar{x}_0$	$S_0$

MISURE DI EFFICACIA DEL TRATT. SPERIMENTALE:

$$\text{Effect size} = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_0}{\sqrt{\text{VAR} [\bar{x}_1 - \bar{x}_0]}}$$

Effect size = 0  
Effect size > 0  
(<)

equivalenza  
efficacia/inefficacia del trattamento sperimentale

**Esempio:** Cockburn et al (1980) riportano una ricerca clinica per la prevenzione dell'ipocalcemia infantile, nella quale donne in gravidanza che ricevevano un supplemento di vitamina D venivano messe a confronto con donne non trattate

**Outcome:** calcemia del bambino misurata 6 giorni dopo la nascita:

	Numero di pazienti	Media (mg/100 ml)	DS (mg/100 ml)
Vitamina D ( $D_1$ )	233	9.36	1.15
Controllo ( $D_0$ )	394	9.01	1.33

$$\text{VAR} [\bar{x}_1 - \bar{x}_0] = 0.011$$

$$\text{Effect size} = \frac{9.36 - 9.01}{\sqrt{0.011}} = 3.34 > 1.96 \text{ (valore soglia)}$$

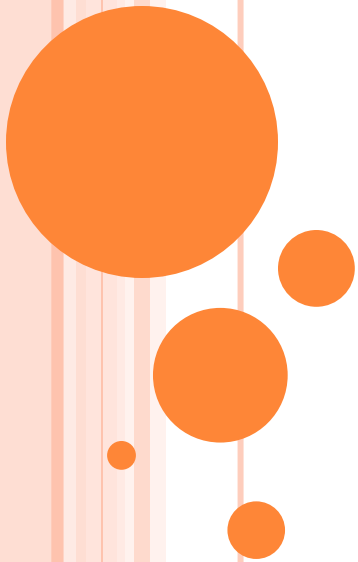
*La vitamina D determina un aumento significativo della calcemia nei neonati*



# RCT

## *Analisi*

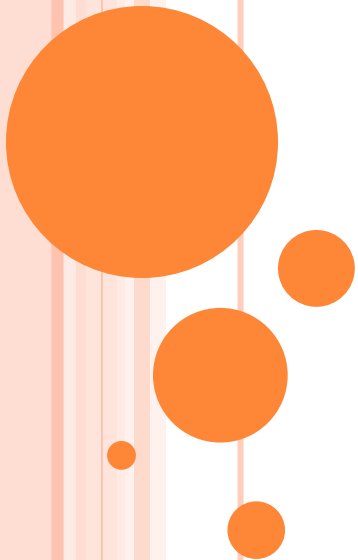
- Analisi per “intention to treat”
- Tutti gli eventi occorsi durante il follow-up devono essere analizzati
- Strategie per i persi al follow-up (es: LOCF = last observation carried forward)
- Analizzare sia gli eventi avversi che quelli favorevoli



# CLINICAL TRIALS

## *Vantaggi*

- Unico strumento per valutare la causalità
- Possibilità di controllare bias e confondenti
- Pieno controllo sul livello del determinante (trattamento)
- Validità interna max
- Possibilità di considerare più outcome



# CLINICAL TRIALS

## *Svantaggi*

- Generalmente lunghi
- Costosi e difficili da gestire per lunghi periodi
- Persi di vista e cattiva compliance possono viziare i risultati
- Forti limitazioni etiche
- L'efficacia di un farmaco valutata in una sperimentazione (ambiente protetto) può risultare completamente differente nella pratica
- Validità esterna talvolta limitata