

## La Ricerca Clinica:

introduzione alla ricerca scientifica secondo standard di etica e qualità



# Ipotesi ed obiettivi di ricerca

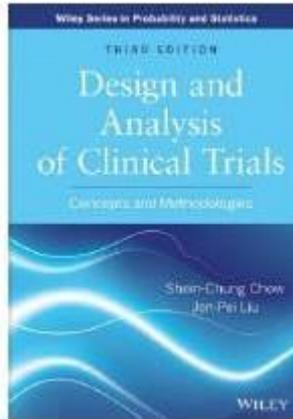
**Dr.ssa Celeste Cagnazzo**

**S.C. Oncoematologia Pediatrica –  
AOU Città della Salute e della Scienza  
Presidio Ospedaliero Infantile Regina Margherita**



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TORINO

## Cosa significa fare ricerca clinica



The ultimate goal of clinical research is to obtain an unbiased inference with possibly best precision in order to scientifically address the clinical questions regarding the study drug under investigation with respect to a target patient population.

# Cosa significa fare ricerca clinica

Chi

Aziende farmaceutiche, IRCCS, Ospedali pubblici e privati\*,  
ASL, Università, Fondazioni, Società Scientifiche

promotori

Cosa

Interventi mirati su pazienti e volontari sani \*

Come

In accordo a standard di etica e qualità molto rigidi

metodologia

Perché

Miglioramento della conoscenza delle malattie, sviluppo di nuovi trattamenti o dispositivi medici, metodi diagnostici per garantire una migliore cura dei pazienti, miglioramento della pratica clinica

## Cosa c'è da sapere per fare della buona ricerca clinica

Corretto quesito clinico

Corretto disegno di studio

Corretta scrittura del protocollo e della documentazione

Conoscenza della normativa di riferimento

Analisi di fattibilità

Tipologia e numerica di autorizzazioni da ottenere

Fonti di finanziamento, budget, contratti

Staff da coinvolgere e step adeguati di coinvolgimento

Tipologia di consensi da ottenere

Adeguate raccolta ed analisi del dato



## Conseguenze di una ricerca fatta male

Perdita di tempo e fondi

Ritorno negativo di immagine

OBBLIGO DI PUBBLICAZIONE

Mancato autofinanziamento del  
sistema ricerca

Mancanza di etica

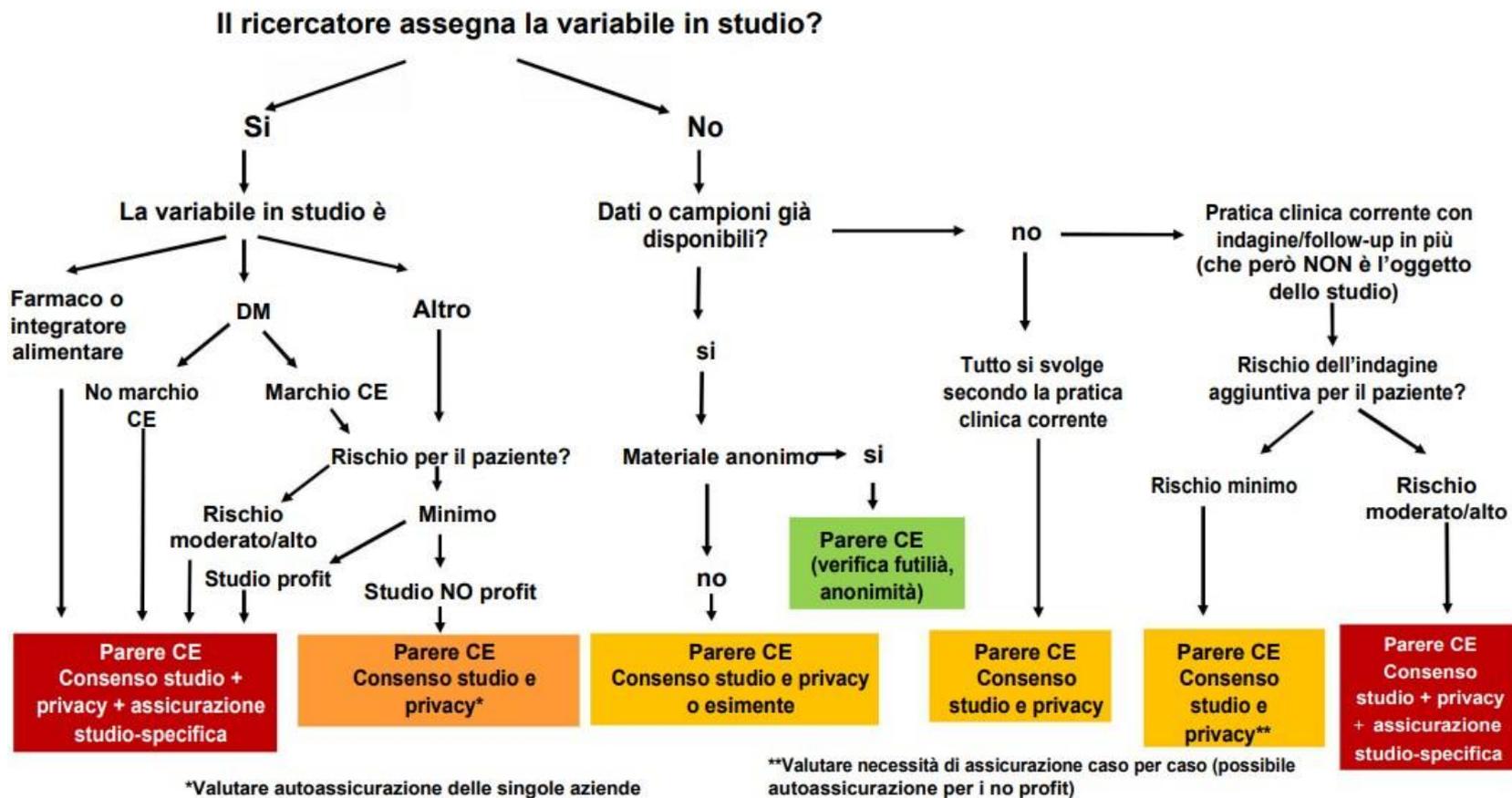
Perdita di fiducia da parte dei  
pazienti

Conseguenze legali e penali

AUDIT E ISPEZIONI



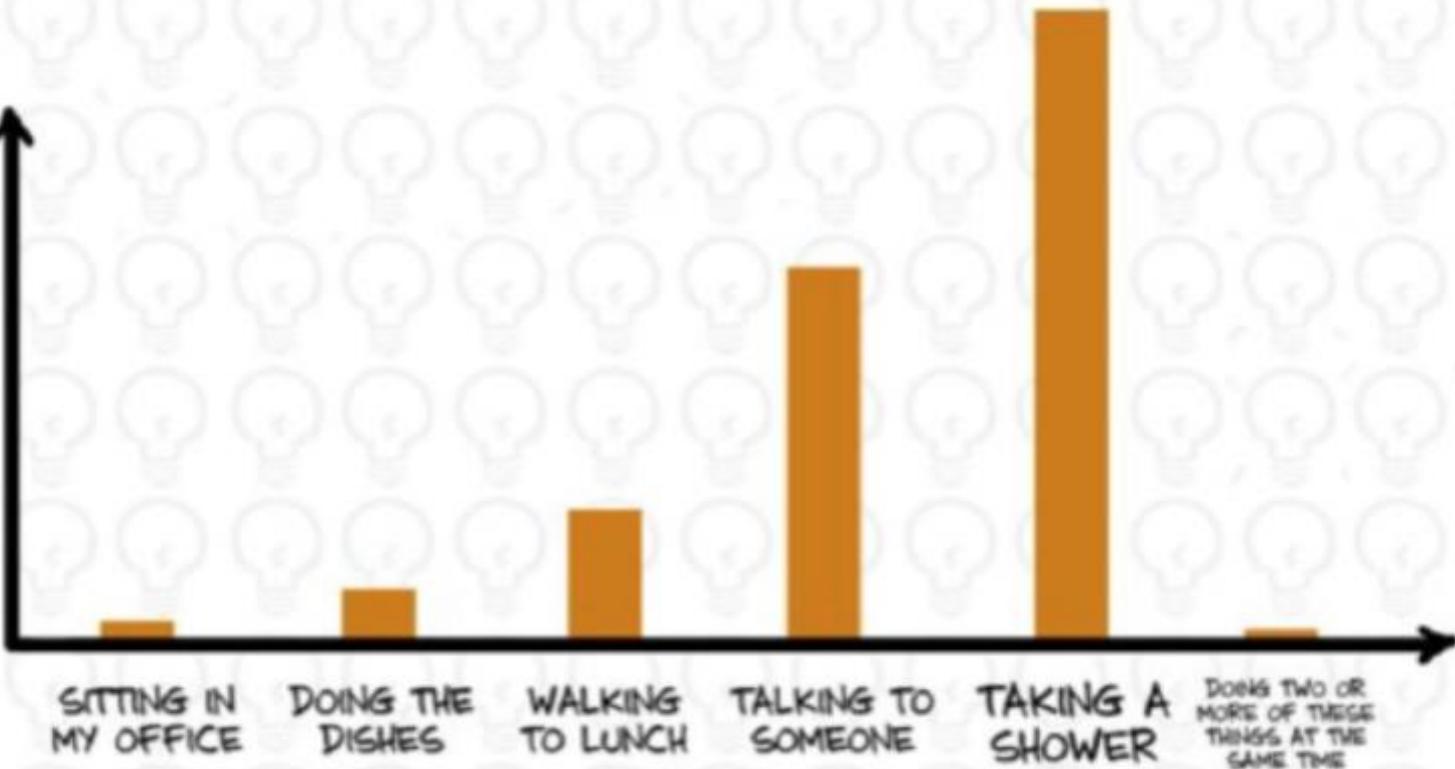
# Scelta del percorso da intraprendere



Courtesy of Corrado Iacono

# Where my best ideas usually come from

IDEAS



JORGE CHAM © 2013

WWW.PHDCOMICS.COM



# Definizione del quesito di ricerca che rappresenta l'obiettivo dello studio



Il quesito spesso si riferisce ad un concetto generale che deve essere ristretto ad **un problema concreto e ricercabile**



# Domanda generale: "Le persone dovrebbero mangiare più pesce?"

Concretizzare la domanda in componenti più specifici:

- Il consumo di pesce riduce il rischio di malattie cardiovascolari?
- Esiste il rischio di tossicità da mercurio nell'aumentare l'assunzione di pesce negli anziani?
- Gli integratori di olio di pesce hanno gli stessi effetti sulle malattie cardiovascolari dei pesci dietetici?
- Il trattamento con capsule di olio di pesce riduce la mortalità totale nelle persone con CHD?

## Un quesito per ogni gusto

<b>Eziologia/ rischio</b>	Individuare le responsabilità di un fattore nel determinismo di una condizione di rischio: "Qual è la responsabilità eziologica del fattore di rischio X nell'insorgenza della condizione Y?"
<b>Diagnosi</b>	Definire la <i>performance</i> di un test diagnostico: "Quale è l'accuratezza del test diagnostico X, rispetto al <i>gold-standard</i> Y, nella diagnosi della condizione Z?"
<b>Prognosi</b>	"Qual è la storia naturale della condizione X e la potenza dei fattori prognostici?"
<b>Terapia/ trattamento/ intervento</b>	Valutare l'efficacia di un intervento assistenziale di natura tecnica, relazionale o educativa: "Quale è l'efficacia del trattamento X (preventivo, terapeutico o riabilitativo) rispetto al trattamento Y, nella condizione Z?"

**Quesito cui gli sperimentatori sono più interessati a rispondere, e al quale lo studio vuole dare una risposta**

# **OBIETTIVO PRIMARIO**

## **OBIETTIVI SECONDARI**

**altri quesiti di interesse, in qualche modo correlati al quesito primario**

# Formulazione del quesito di ricerca

Da un'idea generica alla formulazione strutturata con EPICOT+



BMJ Publishing Group

National Coordinating Centre for Health Technology Assessment

Centre for Reviews and Dissemination

National Institute for Health and Clinical Excellence

2005

Scottish Intercollegiate Guidelines Network

UK Cochrane Centre

**BANCA DATI DELLE INCERTEZZE SULL'EFFICACIA DEGLI INTERVENTI SANITARI**

[https://www.evidence.it/articoli/pdf/2010\\_3\\_3.pdf](https://www.evidence.it/articoli/pdf/2010_3_3.pdf)

Metodologia della ricerca - 23 settembre 2021

Per la formulazione strutturata dei quesiti di ricerca relativi all'efficacia degli interventi sanitari sono indispensabili 6 elementi «**core**»

- ✓ 4 coincidono con il modello PICO
- ✓ 2 fissano nel tempo le evidenze già disponibili

**P: POPOLAZIONE** in studio; malattia, stadio, fattori di rischio, età, elenco dei principali criteri di inclusione e di esclusione, setting di arruolamento

**I: tipologia di INTERVENTO** sanitario (preventivo, diagnostico, terapeutico), dose, frequenza e durata di somministrazione

**C: tipologia di CONFRONTO**, inteso come intervento attivo, oppure placebo o assistenza standard

**O: OUTCOME**, elenco degli end-point clinici, economici e umanistici che si intende misurare, migliorare, influenzare oltre alle principali metodologie per misurare gli outcome

**EVIDENZE:** ogni quesito di ricerca deve prevedere una revisione sistematica delle evidenze disponibili; se la ricerca pubblicata non lascia dubbi sulla superiorità di uno dei due trattamenti da confrontare, cade un presupposto etico fondamentale. Nelle revisioni il *bias* di pubblicazione (tendenza a non pubblicare gli studi negativi) sovrastima l'efficacia degli interventi sanitari

**TIME STAMP:** data in cui è stata effettuata l'ultima ricerca bibliografica che «fotografa» le evidenze scientifiche disponibili

### Elementi opzionali

**DISEASE BURDEN:** raramente un quesito di ricerca ha un valore assoluto, perché la sua priorità relativa è condizionata da vari fattori: prevalenza locale, gravità, impatto economico della malattia/condizione, priorità dell'organizzazione che intende finanziare la ricerca

**TIMELINESS:** riguardano alcune specifiche temporali correlate agli elementi core: età media della popolazione, durata della somministrazione dell'intervento e del confronto, durata del follow-up

**STUDY TYPE:** è il disegno dello studio più appropriato per rispondere al quesito di ricerca

# Nei soggetti anziani residenti in residenze protette, il vaccino pneumococcico 23-valente, rispetto al placebo, è efficace nel ridurre l'incidenza di polmonite e la mortalità sia da polmonite, sia per tutte le cause?

ELEMENTI CORE		ESEMPIO
<b>E</b>	<b>Evidenze</b>	Sebbene la morbilità e la mortalità per polmonite siano elevate nei residenti <i>nursing homes</i> e lo <i>Streptococcus pneumoniae</i> il patogeno più comune, la copertura con il vaccino antipneumococcico polisaccaridico 23-valente è bassa. Le raccomandazioni nei soggetti ad alto rischio sono estrapolate da popolazioni con polmonite acquisita in comunità e nessun trial ha mai valutato l'efficacia del vaccino nei residenti in <i>nursing homes</i>
<b>P</b>	<b>Popolazione</b>	Soggetti anziani residenti in <i>nursing homes</i> . Criteri di esclusione: soggetti immunocompromessi, bassa compliance al follow-up, precedente vaccinazione pneumococcica, ipersensibilità alle componenti del vaccino
<b>I</b>	<b>Intervento</b>	Vaccino antipneumococcico polisaccaridico 23-valente, 0.5 ml per via intramuscolare
<b>C</b>	<b>Confronto</b>	Placebo (cloruro di sodio) per via intramuscolare
<b>O</b>	<b>Outcome</b>	Polmonite (sintomi clinici più evidenza radiologica), polmonite pneumococcica (coltura positiva ematica o nel fluido pleurico o nell'espettorato, oppure test delle urine positivo per l'antigene pneumococcico), mortalità per polmonite pneumococcica, mortalità da tutte le cause
<b>T</b>	<b>Time stamp</b>	Gennaio 2006
<b>ELEMENTI OPZIONALI</b>		
<b>d</b>	<b>Disease burden</b>	La morbilità e mortalità per polmonite pneumococcica sono elevate nei residenti nelle <i>nursing homes</i> <b>Età media della popolazione:</b> 85 anni
<b>t</b>	<b>Timeliness</b>	<b>Durata dell'intervento:</b> monosomministrazione <b>Durata del follow-up:</b> almeno 24 mesi
<b>s</b>	<b>Study type</b>	Trial controllato randomizzato vs placebo in doppio cieco



E adesso tocca a voi!

**L'utilizzo di un percorso di cure riabilitative di tipo multidisciplinare nell'anziano con frattura del femore può ridurre l'incidenza dei tassi di mortalità e morbilità, diminuire i tempi di degenza e il rischio di riammissioni e migliorare la performance nella attività quotidiana?**

Metodologia PICO		
P	patient (paziente)	età superiore ai 65 anni con frattura del femore
I	intervention (intervento)	percorso di riabilitazione multidisciplinare
C	comparison (controllo)	percorso di riabilitazione non multidisciplinare
O	outcomes (risultati)	mortalità, complicazioni, durata del ricovero, riammissione, attività quotidiane

## Hypotheses and Objectives

- KISS – keep it simple, stupid
- Too many objectives compromise a trial
  - A single hypothesis and a few secondary hypotheses
  - Can't study everything
- If you can't power an endpoint, it shouldn't be a primary or secondary objective

**Joseph F. Collins, Sc.D.**

- Common error – Sinking ship: Avoid overloading the study with too many objectives and too much data collection





- ① **Gravità dell'affezione.**
- ② **Efficacia delle terapie disponibili.**
- ③ **Tossicità (*scomodità*) delle terapie disponibili rispetto a quelle alternative.**
- ④ **Presumibile superiorità delle terapie sperimentali.**

# Fattori da considerare per capire se è opportuno avviare uno studio

## Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer

José Baselga, M.D., Ph.D., Javier Cortés, M.D., Sung-Bae Kim, M.D., Seock-Ah Im, M.D., Roberto Hegg, M.D., Young-Hyuck Im, M.D., Laslo Roman, M.D., José Luiz Pedrini, M.D., Tadeusz Pienkowski, M.D., Adam Knott, Ph.D., Emma Clark, M.Sc., Mark C. Benyunes, M.D., Graham Ross, F.F.P.M., and Sandra M. Swain, M.D., for the CLEOPATRA Study Group<sup>a</sup>

N Engl J Med 2012;366:109-19

### Gravità dell'affezione/problema

① APPROXIMATELY 20% OF ALL BREAST CANCERS have gene amplification or overexpression (or both) of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2),<sup>1</sup> a tyrosine kinase transmembrane receptor, resulting in a more aggressive phenotype and a poor prognosis.

### Efficacia delle terapie disponibili

② Treatment with the anti-HER2 humanized monoclonal antibody trastuzumab in addition to chemotherapy, as compared with chemotherapy alone, significantly improves progression-free and overall survival among patients with HER2-positive metastatic breast cancer.

③ However, in most patients with HER2-positive metastatic breast cancer, the disease progresses,<sup>8</sup> highlighting the need for new targeted therapies for advanced disease.

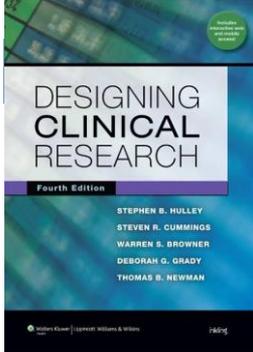
### Tossicità (scomodità) delle terapie disponibili rispetto a quelle alternative

Pertuzumab prevents HER2 from dimerizing with other ligand-activated HER receptors, most notably HER3.

Because pertuzumab and trastuzumab bind to different HER2 epitopes and have complementary mechanisms of action, these two agents, when given together, provide a more comprehensive blockade of HER2 signaling and result in greater antitumor activity than either agent alone in HER2-positive tumor models. ④

### Presumibile superiorità delle terapie sperimentali

The Clinical Evaluation of Pertuzumab and Trastuzumab (CLEOPATRA) study assessed the efficacy and safety of pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel, as compared with placebo plus trastuzumab plus docetaxel, as first-line treatment for patients with HER2-positive metastatic breast cancer.



## F- Fattibile

- Numero di soggetti adeguato?
- Esperienza tecnica adeguata?
- Sufficienti risorse (tempo e denaro)?
- Possibilità di portare a termine il progetto?

## I- Interessante

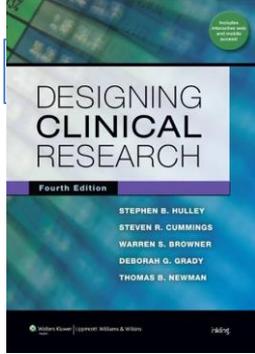
- Per il ricercatore?

-Per la comunità (risponde a un bisogno )  
-Per i finanziatori  
-Personale (pubblicazione)  
-Professionale (reputazione, carriera)  
-Rete scientifica

## N- Nuova

- Aumenta la conoscenza disponibile?
- Conferma o confuta evidenze precedenti?
- Offre nuove evidenze?

-Valida i risultati su un'altra popolazione  
-Risultati meglio generalizzabili



### E- Etica

E' etica?

- Sicurezza
- NON sovrastimare i benefici
- NON sottostimare i rischi
- Sicurezza dei dati/confidenzialità
- Reclutare/Acquisizione del consenso

### R- Rilevante

- Per la conoscenza scientifica?
- Per la medicina e la salute pubblica?
- Per la ricerca futura ?

- Migliora l'outcome(efficacia e sicurezza)
- Risponde a un bisogno
- Stimola nuove ricerche
- Influenza lo standard di cura
- Cambia la pratica clinica

## Quesiti

Accuratezza di test diagnostici

Efficacia di una terapia

Decisioni sulle strategie cliniche  
(valutazioni costo beneficio)

Article Contents

## A need to simplify informed consent documents in cancer clinical trials. A position paper of the ARCAD Group

H. Bleiberg; G. Decoster; A. de Gramont; P. Rougier; A. Sobrero; A. Benson; B. Chibaudel; J.Y. Douillard C. Eng C. Fuchs ... [Show more](#)

Ann Oncol mdx050. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx050>

Published: 13 February 2017 [Article history ▾](#)

I principali limiti dei consensi informati oggi in uso nelle sperimentazioni cliniche sono:

- lunghezza eccessiva
- complessità
- uso smodato di sigle e abbreviazioni
- ridondanze e contraddizioni
- raccomandazioni non sempre supportate da evidenza di alto livello
- dettagli medici non essenziali

### DESCRITTIVO

**Si propone di descrivere una determinata condizione**

Soprattutto domande che si occupano di prevalenza (n. di casi in un preciso momento) o di incidenza (n. di nuovi casi in un determinato periodo di tempo)

**Es: Qual è la % di soggetti con età pari a 65 anni affetti da neuropatia?**

### ANALITICO

**Riguarda il rapporto tra variabili ed implica la presenza di una causa e di un effetto**

Analizza la relazione tra un fattore di esposizione/intervento e un outcome, come l'insorgenza di una patologia (relazione causa-effetto)

**Es: L'uso del cellulare aumenta il rischio di neoplasia cerebrale?**

## Quesiti clinici



**ETIOLOGIA/RISCHIO:** identificare associazioni, fattori di rischio e cause di una patologia

*I ragazzi che bevono frequentemente bibite sono a rischio di sviluppare carie?*



**DIAGNOSI:** selezionare i test che individuano in modo accurato la patologia

*Qual è la migliore diagnostica strumentale per misurare il dolore neuropatico?*



**TERAPIA/PREVENZIONE:** selezionare l'effettivo intervento per trattare o prevenire una patologia

*In un paziente con melanoma avanzato, il trattamento con il farmaco X, rispetto alla chemioterapia standard, è in grado di aumentare la sopravvivenza?*



**PROGNOSI:** prevedere il probabile outcome di una malattia o di un trattamento

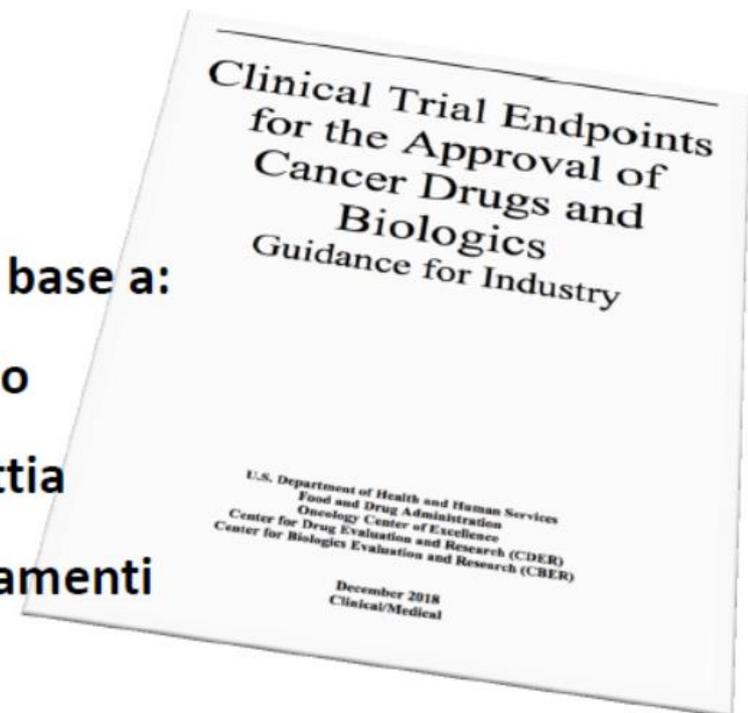
*Quanto durerà un impianto dentale in un paziente adulto senza malattia paradontale?*

- **Obiettivo:** fine ultimo per cui si intraprende uno studio clinico (es. *confrontare l'efficacia di due trattamenti, X e Y, in pazienti affetti da N*)
- **Outcome:** risultato dello studio inteso come **misura dell'obiettivo** (es. *efficacia=sopravvivenza globale*)
- **Endpoint:** letteralmente il «punto di fine osservazione» per la misura dell'outcome (es. *morte del singolo paziente per la OS*).

Gli *endpoint* negli studi clinici sono **parametri clinici o biologici (=VARIABILI) misurati** per la valutazione del conseguimento degli obiettivi primari e secondari.

Vengono identificati/scelti in base a:

- Scopo specifico dello studio
- Storia naturale della malattia
- Effetti prevedibili dei trattamenti

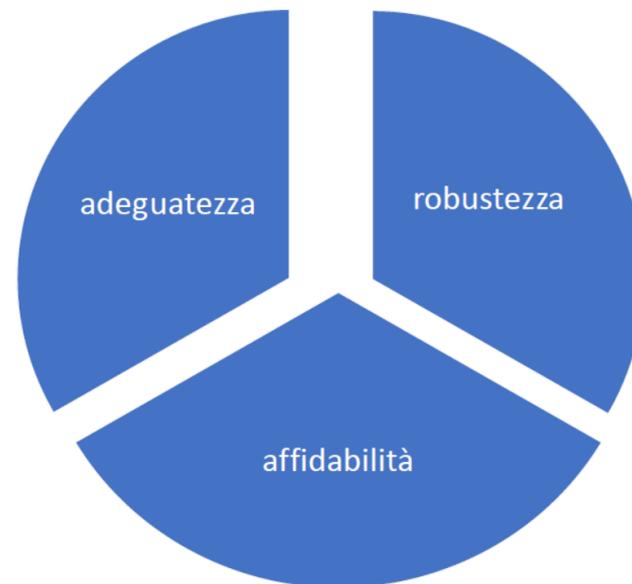


Endpoint è parte fondamentale della definizione del quesito di ricerca (suo obiettivo) e, pertanto, ai fini del razionale processo di sviluppo di un farmaco, **DEVE essere coerente con esso.**

..... classicamente .....

<b>Fase di studio</b>	<b>«Soggetto»</b>	<b>Obiettivo</b>	<b>Endpoint (s)</b>
Fase 1	Farmaco	Dose e schedula	MTD/DLT
Fase 2	Tumore	Attività	Response Rate/PFS
Fase 3	Paziente	Efficacia	OS/QoL

- La rilevanza di un endpoint è da definirsi sostanzialmente in base alla relazione che ha con l'obiettivo dello studio
- In pratica, l'endpoint è tanto più rilevante quanto più rappresenta una misura diretta dell'obiettivo (tossicità, attività, efficacia...)=  
**Adeguatezza**
- Tuttavia l'adeguatezza è solo una porzione del problema tecnico/metodologico



L'endpoint ideale è:

- Clinicamente rilevante (adeguato): misura diretta del beneficio clinico (obiettivo)
- Oggettivamente misurabile (scevro da bias)
- Indipendente da fattori estrinseci

- ✓ **Diretti** → efficacy (mortalità totale, mortalità causa-specifica, eventi non fatali)
- ✓ **Indiretti o surrogati** → variazioni parametri di laboratorio
- ✓ **Hard** → di sicura determinazione, per la verifica dei quali l'errore è minimo (mortalità)
- ✓ **Soft** → possono essere influenzati da imprecisioni o soggettività (es. miglioramento di un quadro sintomatologico)

Gli end-point surrogati possono essere utilizzati nei trial di fase II per verificare se un nuovo trattamento è biologicamente attivo.

Nei trial di fase III gli end-point surrogati non dovrebbero mai sostituire i veri esiti clinici, tranne in quei rari casi in cui la loro validità è stata già rigorosamente stabilita.

## ABC DEGLI STUDI CLINICI

Gli end point surrogati

[http://www.agenziafarmaco.gov.it/wscs\\_render\\_attachment\\_by\\_id/111.70768.11504502195921e27.pdf?id=111.70773.1150450219705](http://www.agenziafarmaco.gov.it/wscs_render_attachment_by_id/111.70768.11504502195921e27.pdf?id=111.70773.1150450219705)

Gli end-point compositi includono più eventi morbosi aumentando la potenza statistica del trial. Il loro uso è più frequente nei trial cardiovascolari.

Esempio di end-point composito: morte + infarto del miocardio + rivascolarizzazione del vaso o territorio bersaglio. Attenzione se eventi maggiori vengono mescolati ad eventi minori.

Possono sorgere problemi di interpretazione se gli effetti del trattamento sulla mortalità e sull'end-point composito vanno in senso diverso.

# **Biomarkers and Surrogate Endpoints In Clinical Trials**

**Thomas R. Fleming, Ph.D.** and

Department of Biostatistics, University of Washington, Seattle, Washington

**John H Powers, MD FACP FIDSA**

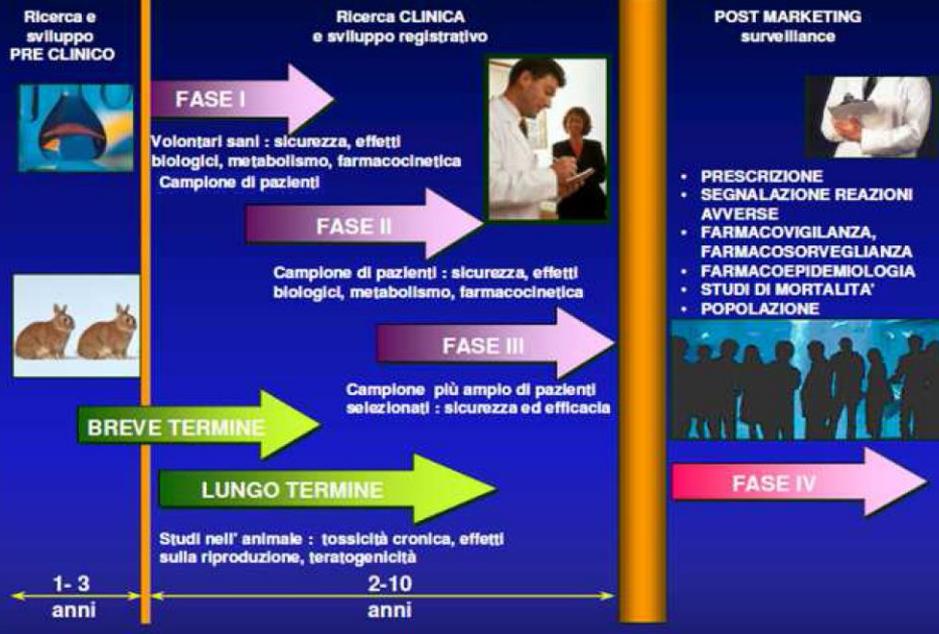
Senior Medical Scientist, SAIC in support of the Collaborative Clinical Research Branch, National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), National Institutes of Health (NIH), And Assistant Clinical Professor of Medicine, George Washington University School of Medicine, And University of Maryland School of Medicine

## **Abstract**

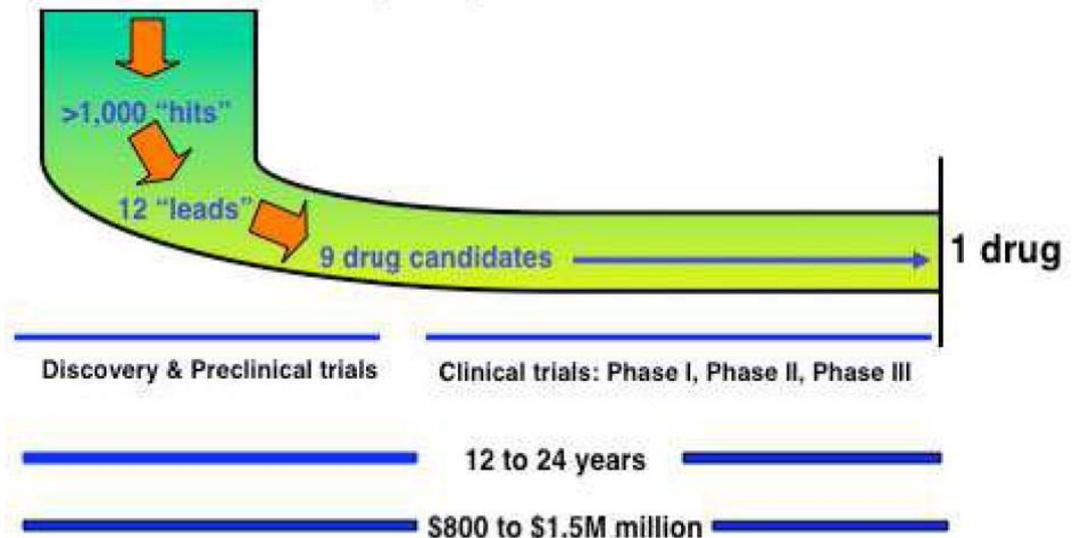
One of the most important considerations in designing clinical trials is the choice of outcome measures. These outcome measures could be clinically meaningful endpoints that are direct measures of how patients feel, function and survive. Alternatively, indirect measures, such as biomarkers that include physical signs of disease, laboratory measures and radiological tests, often are considered as replacement endpoints or “surrogates” for clinically meaningful endpoints. We discuss the definitions of clinically meaningful endpoints and surrogate endpoints, and provide examples from recent clinical trials. We provide insight into why indirect measures such as biomarkers may fail to provide reliable evidence about the benefit-to-risk profile of interventions. We also discuss the nature of evidence that is important in assessing whether treatment effects on a biomarker reliably predict effects on a clinically meaningful endpoint, and provide insights into why this reliability is specific to the context of use of the biomarker. .

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3551627/pdf/nihms412607.pdf>

## REGISTRAZIONE



50,000 - 5,000,000 compounds are often screened to find a single drug



## Prevalence, Characteristics, and Publication of Discontinued Randomized Trials

- Trial interrotti: 25%
- Principale motivo per l'interruzione: insufficiente reclutamento (10%)
- Sono a rischio maggiore trial accademici (vs. industria)
- I risultati dei trial interrotti hanno un rischio maggiore di non essere pubblicati rispetto ai completati (55% vs 33.6%)

**IMPORTANCE** The discontinuation of randomized clinical trials (RCTs) raises ethical concerns and often wastes scarce research resources. The epidemiology of discontinued RCTs, however, remains unclear.

**OBJECTIVES** To determine the prevalence, characteristics, and publication history of discontinued RCTs and to investigate factors associated with RCT discontinuation due to poor recruitment and with nonpublication.

**DESIGN AND SETTING** Retrospective cohort of RCTs based on archived protocols approved by 6 research ethics committees in Switzerland, Germany, and Canada between 2000 and 2003. We recorded trial characteristics and planned recruitment from included protocols. Last follow-up of RCTs was April 27, 2013.

**MAIN OUTCOMES AND MEASURES** Completion status, reported reasons for discontinuation, and publication status of RCTs as determined by correspondence with the research ethics committees, literature searches, and investigator surveys.

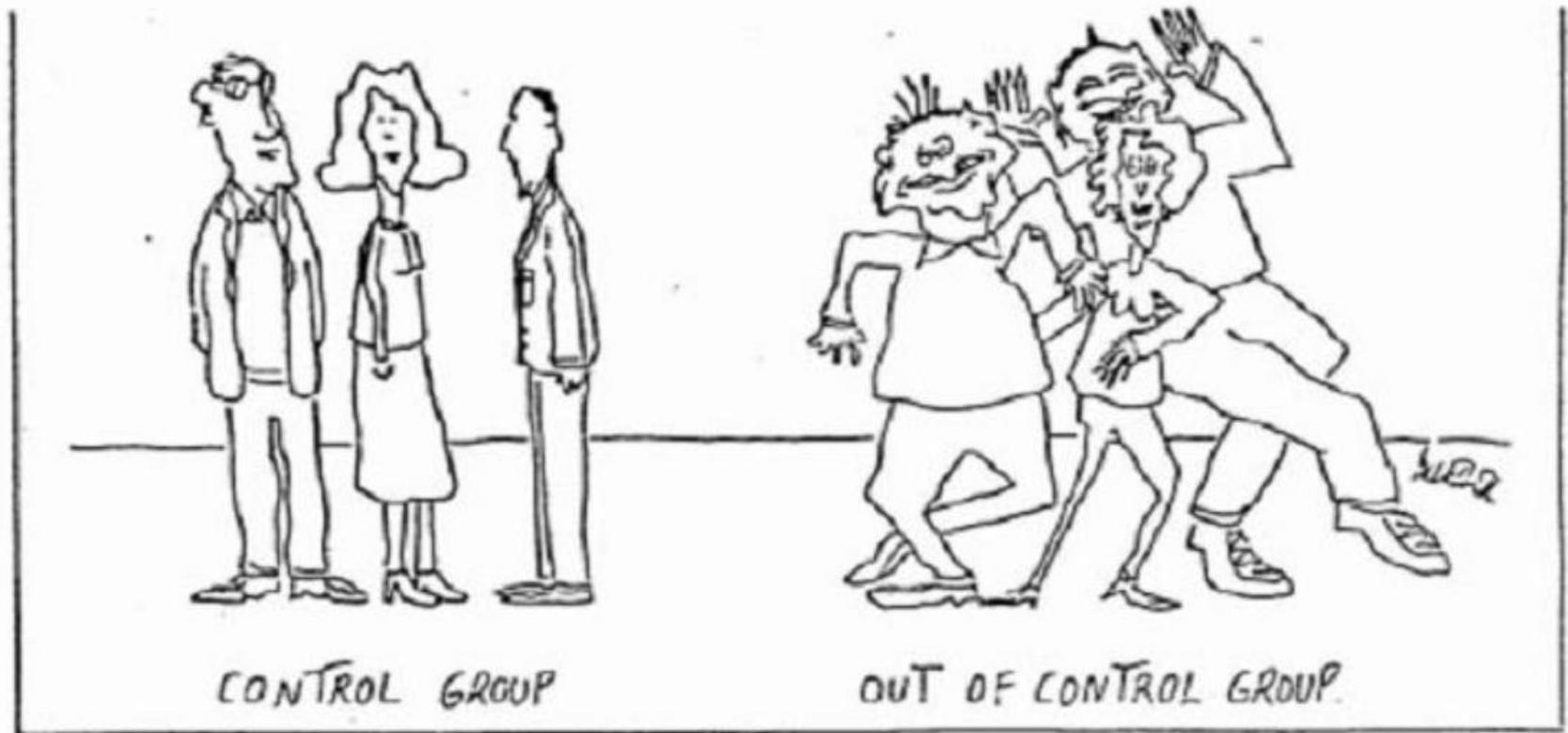
**RESULTS** After a median follow-up of 11.6 years (range, 8.8-12.6 years), 253 of 1017 included RCTs were discontinued (24.9% [95% CI, 22.3%-27.6%]). Only 96 of 253 discontinuations (37.9% [95% CI, 32.0%-44.3%]) were reported to ethics committees. The most frequent reason for discontinuation was poor recruitment (101/1017; 9.9% [95% CI, 8.2%-12.0%]). In multivariable analysis, industry sponsorship vs investigator sponsorship (8.4% vs 26.5%; odds ratio [OR], 0.25 [95% CI, 0.15-0.43];  $P < .001$ ) and a larger planned sample size in increments of 100 (-0.7%; OR, 0.96 [95% CI, 0.92-1.00];  $P = .04$ ) were associated with lower rates of discontinuation due to poor recruitment. Discontinued trials were more likely to remain unpublished than completed trials (55.1% vs 33.6%; OR, 3.19 [95% CI, 2.29-4.43];  $P < .001$ ).

**CONCLUSIONS AND RELEVANCE** In this sample of trials based on RCT protocols from 6 research ethics committees, discontinuation was common, with poor recruitment being the most frequently reported reason. Greater efforts are needed to ensure the reporting of trial discontinuation to research ethics committees and the publication of results of discontinued trials.

# **Approfondimento**

## Assegnazione casuale dei trattamenti in studio ai pazienti

- **SEMPLICE:** può essere effettuato tramite il lancio di una moneta o di un dado ma ha problemi pratici, di validazione e riproducibilità. Di solito effettuata con specifici software o tabelle di numeri random.
- **A BLOCCHI:** il blocco è una sequenza della lista di randomizzazione contenente lo stesso numero di pazienti da assegnare ai trattati (A) e ai controlli (B) di un numero pari di soggetti
- **STRATIFICATA:** Per effetto del caso, specialmente nei trial di piccole dimensioni, i due gruppi possono essere sbilanciati per uno o più fattori prognostici. La randomizzazione stratificata migliora il bilanciamento di specifici fattori prognostici( es: per garantire che i fumatori siano equamente distribuiti tra i due gruppi vengono creati due “strati” (fumatori, non fumatori) e per ogni strato viene generata una lista separata.  
La randomizzazione stratificata trova poche applicazioni pratiche per varie ragioni: a- il numero elevato di fattori prognostici determina la paradossale necessità di creare troppe liste di randomizzazione (2 fattori prognostici= 4 strati, 3= 8 strati, 4= 16 strati); b- la probabilità di sbilanciamento dei fattori prognostici diminuisce all’aumentare dei pazienti arruolati; c- eventuali sbilanciamenti dei fattori prognostici possono essere “aggiustati” in fase di analisi statistica. La randomizzazione stratificata è indispensabile nei trial multicentrici, in particolare se sperimentano strategie interventistiche



## Cecità

Tipo	Descrizione
Non mascherato o in aperto	Tutte le parti in causa sono a conoscenza del trattamento ricevuto dal paziente
Cieco semplice o a mascheramento singolo	Solo il partecipante è all'oscuro del trattamento che riceve
Doppio cieco o a mascheramento doppio	Il partecipante e il personale clinico o chi raccoglie i dati non è a conoscenza del trattamento ricevuto dal partecipante
Triplo cieco	Il partecipante, il personale clinico, chi raccoglie i dati e i validatori dell'esito e gli analisti dei dati non sono a conoscenza del trattamento ricevuto dal partecipante.

<https://www.eupati.eu/it/sviluppo-clinico-e-studi-clinici/il-concetto-di-mascheramento-negli-studi-clinici/>

REVIEW ARTICLE

**THE CHANGING FACE OF CLINICAL TRIALS**

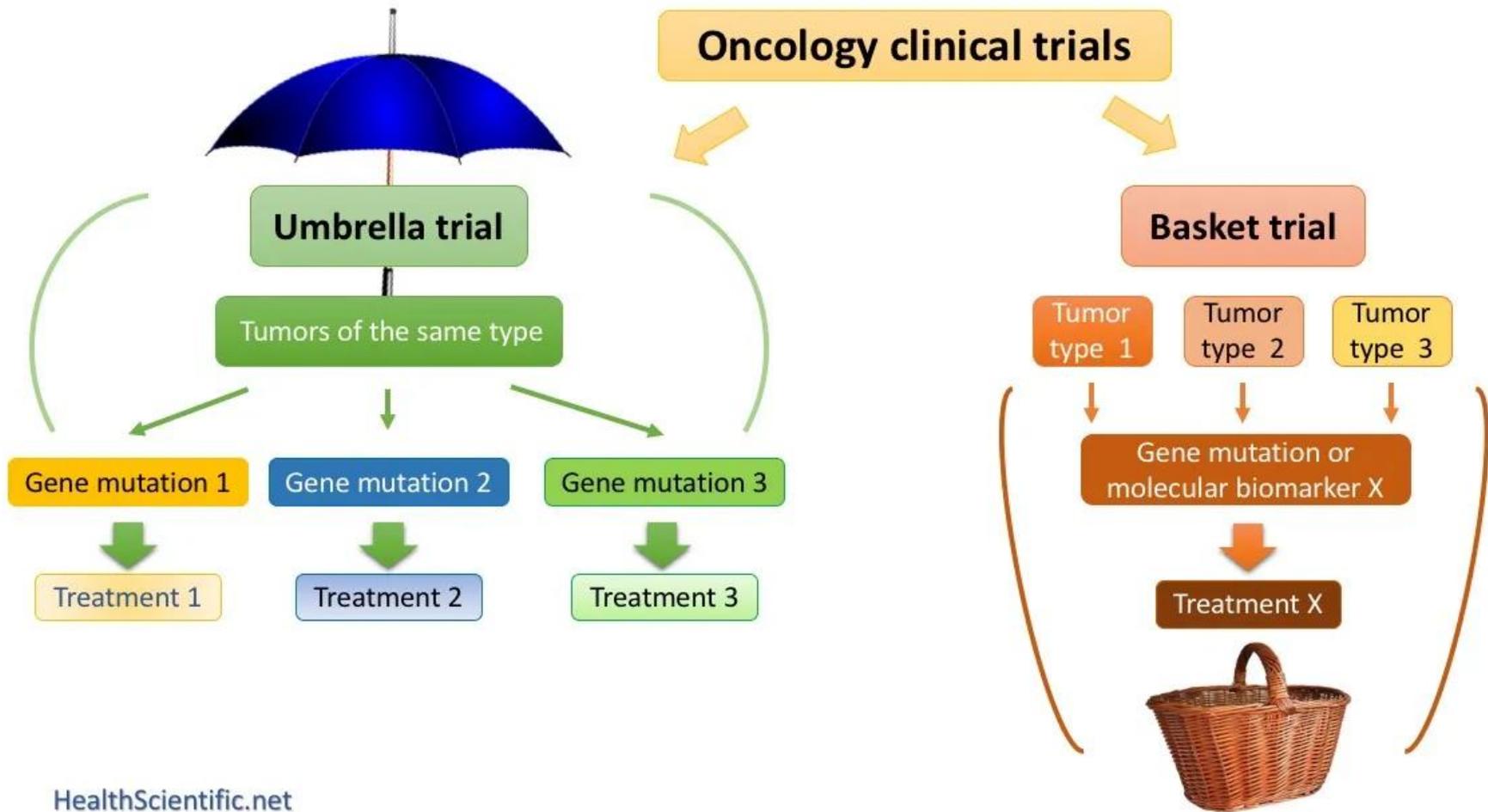
Jeffrey M. Drazen, M.D., David P. Harrington, Ph.D., John J.V. McMurray, M.D., James H. Ware, Ph.D.,  
and Janet Woodcock, M.D., *Editors*

## Master Protocols to Study Multiple Therapies, Multiple Diseases, or Both

Janet Woodcock, M.D., and Lisa M. LaVange, Ph.D.

**Table 1.** Types of Master Protocols.

Type of Trial	Objective
Umbrella	To study multiple targeted therapies in the context of a single disease
Basket	To study a single targeted therapy in the context of multiple diseases or disease subtypes
Platform	To study multiple targeted therapies in the context of a single disease in a perpetual manner, with therapies allowed to enter or leave the platform on the basis of a decision algorithm



HealthScientific.net

**This Issue** Views **15,647** | Citations **65** | Altmetric **77**

### Viewpoint

April 28, 2015

## The Platform Trial

### An Efficient Strategy for Evaluating Multiple Treatments

Scott M. Berry, PhD<sup>1,2</sup>; Jason T. Connor, PhD<sup>1,3</sup>; Roger J. Lewis, MD, PhD<sup>1,4</sup>

» [Author Affiliations](#)

JAMA. 2015;313(16):1619-1620. doi:10.1001/jama.2015.2316

“I *platform trial* hanno il **potenziale di accelerare gli sforzi per identificare i trattamenti efficaci**, specialmente quelli in combinazione e su misura per particolari sottogruppi di pazienti, per malattie particolarmente impegnative. **Realizzare il potenziale di questo approccio richiede un lavoro di squadra continuo, innovazione nelle metodologie statistiche, nella logistica e nel coordinamento degli studi clinici**, e la volontà di dare priorità all’individuazione del trattamento efficace al di là della valutazione di ogni singola terapia individuale”.

REVIEW

An overview of platform trials with a checklist for clinical readers

Jay J.H. Park<sup>a,b</sup>, Ofir Harari<sup>b,c</sup>, Louis Dron<sup>b,c</sup>, Richard T. Lester<sup>a</sup>, Kristian Thorlund<sup>b,c</sup>,  
Edward J. Mills<sup>b,c,\*</sup>

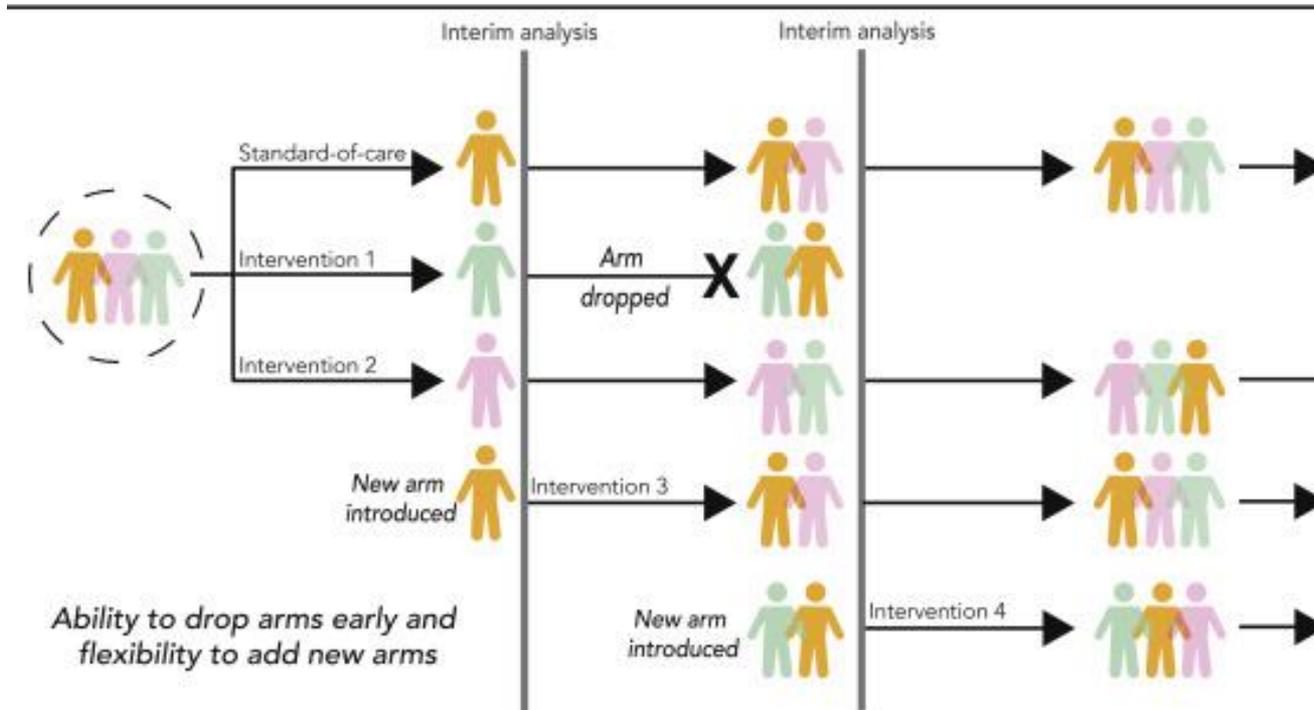
<sup>a</sup>Department of Medicine, Experimental Medicine, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada

<sup>b</sup>Cytel, Vancouver, British Columbia, Canada

<sup>c</sup>Department of Health Research Methodology, Evidence, and Impact (HEI), McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada

Accepted 22 April 2020; Published online 13 May 2020

Platform trial



“Io non invento ipotesi”

*SIR ISAAC NEWTON*