



---

# SVILUPPO E SPERIMENTAZIONE DI FARMACI

---

Maria Cecilia Giron

Dipartimento di Scienze del Farmaco

Edificio di Farmacologia

Email: [cecilia.giron@unipd.it](mailto:cecilia.giron@unipd.it)

Tel. 049-8275091

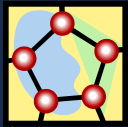


- ❑ Modificazione di composti noti per agire su target selezionati
- ❑ Computer aided molecular design
- ❑ Sintesi di estratti di piante
- ❑ Manipolazione biologica
- ❑ Screening di grandi quantità di composti chimici e naturali cercando una certa attività



## STUDI PRE-CLINICI

Scoperta e selezione delle molecole



Studi in vitro, ex vivo ed in vivo



Richiesta autorizzazione alla sperimentazione all'ISS



## STUDI CLINICI

### FASE I

(soggetti sani, ~20-80)



### FASE II

(pazienti, ~100-200)



### FASE III

(pazienti, ~1000-3000)



## FASE REGISTRATIVA

Richiesta di commercializzazione



Valutazione delle autorità sanitarie (EMA)





- ❑ Nuove entità chimiche 8,000-10,000
- ❑ Farmaci che entrano in sviluppo 12-18
- ❑ Farmaci che entrano negli studi clinici 6-9
- ❑ Farmaci che entrano in commercio 1



- ❑ Test preclinici 4 anni
- ❑ Test clinici fase I 1 anno
- ❑ Test clinici fase II 2 anni
- ❑ Test clinici fase III 3 anni
- ❑ Rev. delle autorità regolatorie 2 anni
  
- ❑ **Tempo totale 12 anni**

## 1ª FASE

- **Caratteristiche farmacodinamiche**

- Effetto principale
- Effetti collaterali
- Durata dell'effetto

- **Tossicità acuta**

- Variazioni dei parametri vitali
- Determinazione DL50

- **Stabilità chimica**

## 2ª FASE

### **Parametri farmacocinetici**

- Assorbimento
- Distribuzione
- Metabolismo
- Eliminazione

### **Tossicità subacuta e cronica**

- Alterazioni funzionali
- Alterazioni anatomopatologiche
- Effetti teratogeni
- Effetti sulla fertilità
- Effetti sul periodo peri- e post-natale
- Prove di mutagenesi
- Prove di cancerogenesi

### **Tecnologia farmaceutica**

Formulazione con più dosaggi



**“Qualsiasi forma di esperimento pianificato che coinvolge persone, disegnato per chiarire il trattamento più appropriato per futuri pazienti con una determinata condizione patologica”**



## ❑ OBIETTIVI

- ✓ Tollerabilità nell'uomo
- ✓ Dati di farmacocinetica
- ✓ Schema di dosaggio da impiegare nella fase II

## ❑ SOGGETTI

- ✓ Da 20 a 80 volontari sani (o pazienti in caso di farmaci ad alta tossicità)

## ❑ DURATA

- ✓ 1-2 anni





## ❑ OBIETTIVI

- ✓ Definizione della efficacia e tollerabilità nei pazienti
- ✓ Individuazione del rapporto dose/effetto

## ❑ SOGGETTI

- ✓ 100-200 pazienti

## ❑ DURATA

- ✓ 1-2 anni

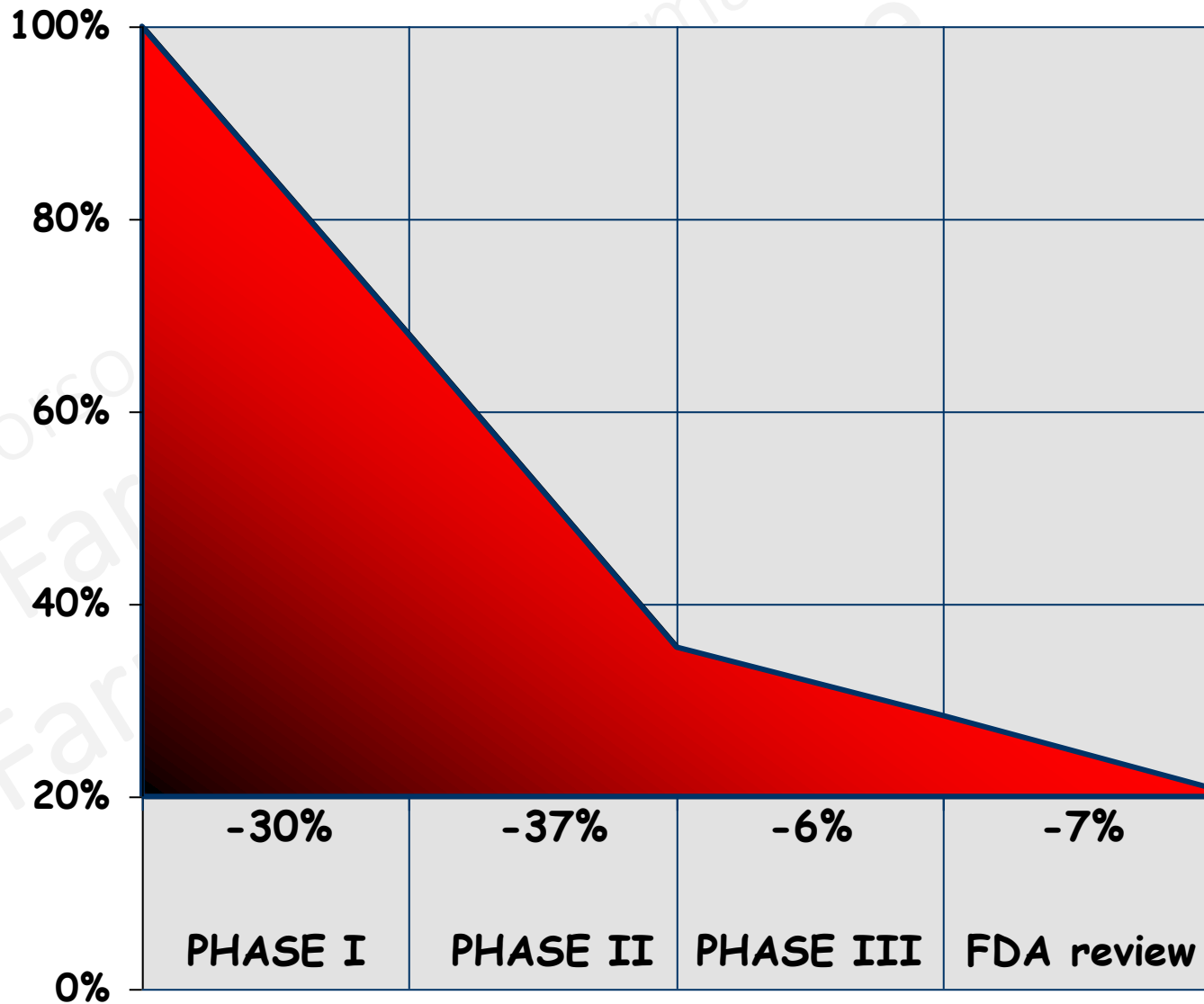


La fase II è cruciale nello stabilire se continuare o meno la sperimentazione.

Si tratta di capire se il risultato è così modesto ( $\pi < \pi_0$ ) da non meritare ulteriori studi o sufficientemente buono ( $\pi > \pi_1$ ) da giustificare il passaggio alla fase III.

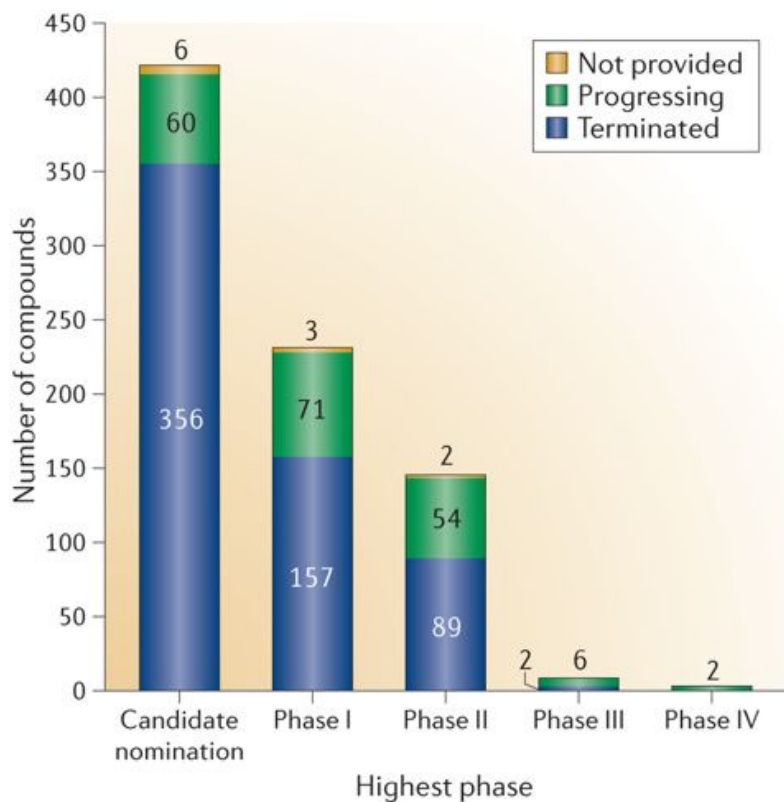
La fase II spesso viene articolata in due stadi (denominati Fase IIa e Fase IIb).

# DROPOUT RATE (FROM THE START OF CLINICAL DEVELOPMENT)





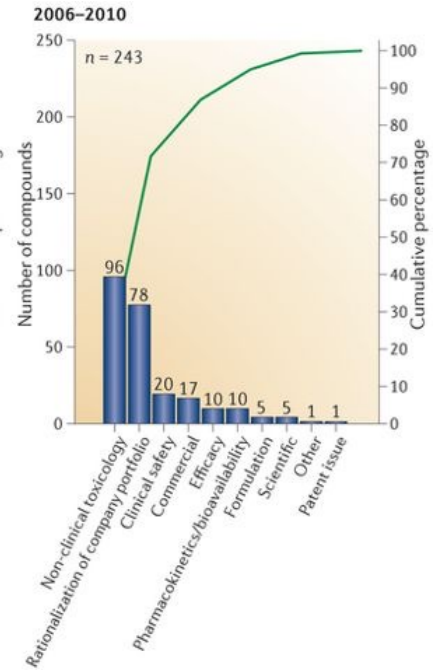
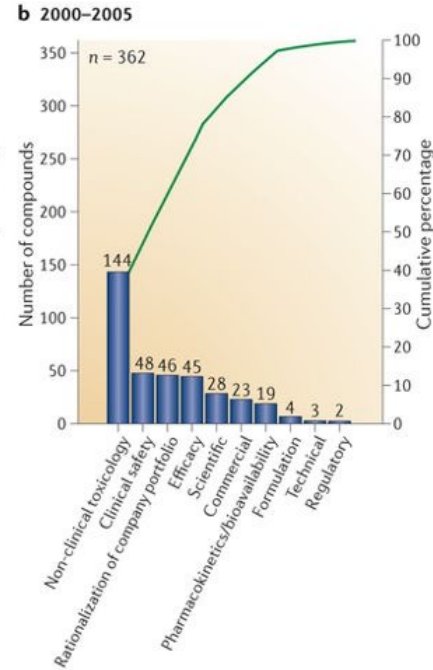
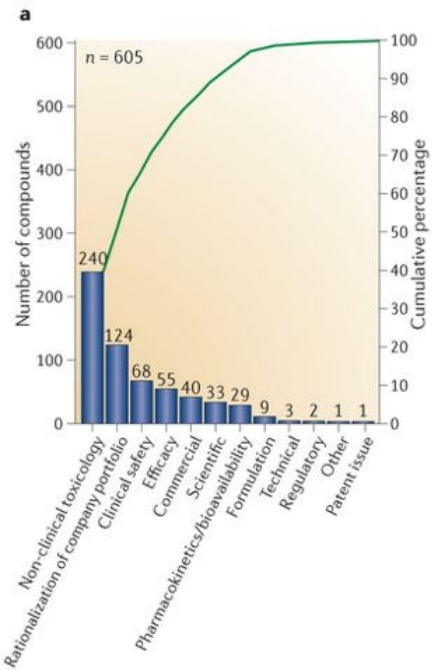
# Composition of the data set by phase and progression status



Total				
422	231	145	8	2
Ratio of progressing:terminated				
0.17	0.45	0.61	3.00	-

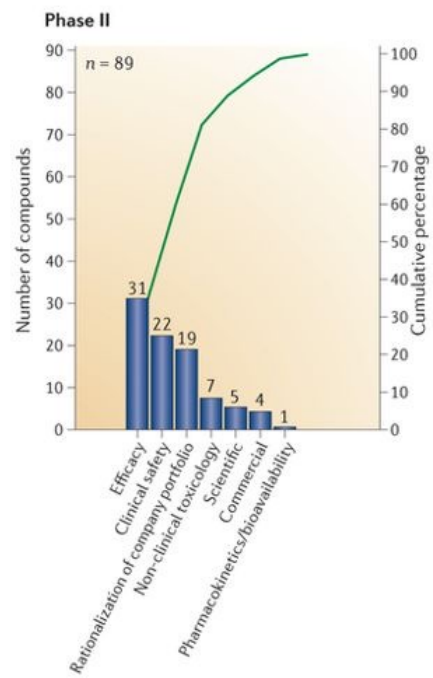
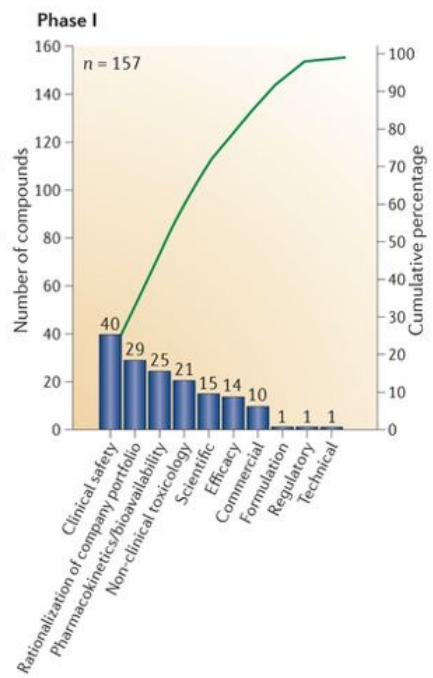
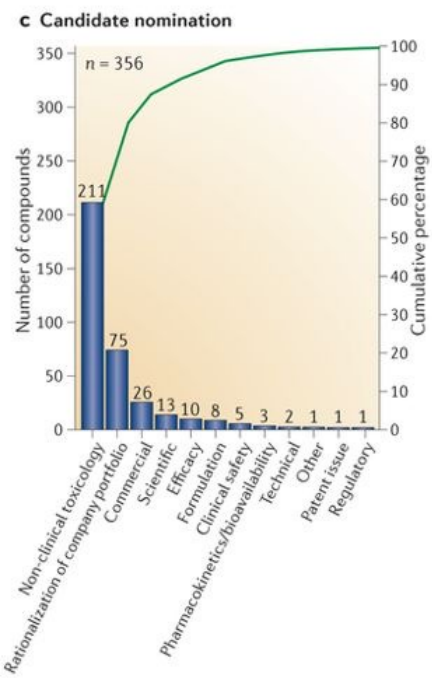
The data set is composed of information on 812 oral small-molecule drug candidates from AstraZeneca, Eli Lilly and Company, GlaxoSmithKline and Pfizer.

*Nature Reviews Drug Discovery* **volume 14**, pages 475–486 (2015)



**a** | Primary cause of failure for terminated compounds.

**b** | Differences in the cause of failure for the first half (2000–2005) and second half (2006–2010) of the decade.



**c** | Differences in the cause of failure in preclinical, Phase I and Phase II development.

onlinelibrary.wiley.com

*Nature Reviews Drug Discovery* volume 14, pages 475–486 (2015)



## Table 1: Populations of the primary cause of failure categories for terminated compounds\*

From: An analysis of the attrition of drug candidates from four major pharmaceutical companies

Termination reason	Overall	Period		Phase		
		2000–2005	2006–2010	Candidate nomination	Phase I	Phase II
Clinical safety	68 (11%)	48 (13%)	20 (8%)	5 (1%)	40 (25%)	22 (25%)
Commercial	40 (7%)	23 (6%)	17 (7%)	26 (7%)	10 (6%)	4 (4%)
Efficacy	55 (9%)	45 (11%)	10 (4%)	10 (3%)	14 (9%)	31 (35%)
Formulation	9 (1%)	4 (1%)	5 (2%)	8 (2%)	1 (0.6%)	0
Non-clinical toxicology	240 (40%)	144 (40%)	96 (40%)	211 (59%)	21 (13%)	7 (8%)
Patent issue	1 (0.2%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)	0	0
Pharmacokinetics or bioavailability	29 (5%)	19 (5%)	10 (4%)	3 (0.8%)	25 (16%)	1 (1%)
Rationalization of company portfolio	124 (21%)	46 (13%)	78 (32%)	75 (21%)	29 (18%)	19 (21%)
Regulatory	2 (0.3%)	2 (0.6%)	0	1 (0.3%)	1 (0.6%)	0
Scientific	33 (5%)	28 (8%)	5 (2%)	13 (4%)	15 (10%)	5 (6%)
Technical	3 (1%)	3 (1%)	0	2 (0.6%)	1 (0.6%)	0
Other	1 (0.2%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)	0	0
<b>Total</b>	<b>605</b>	<b>362</b>	<b>243</b>	<b>356</b>	<b>157</b>	<b>89</b>

\*Table entries for each column indicate the total number and the percentage in parentheses.



## ❑ OBIETTIVI

- ✓ Acquisizione di dati di efficacia e tollerabilità su un ampio campione
- ✓ Verifica del significato clinico delle interazioni farmacologiche prevedibili
- ✓ Definizione finale del rapporto dose/effetto

## ❑ SOGGETTI

- ✓ 1000-3000 pazienti

## ❑ DURATA

- ✓ 3-4 anni



- ❑ **Sperimentazioni non controllate**
  
- ❑ **Sperimentazioni controllate non randomizzate**
  - ✓ **con controlli paralleli**
  - ✓ **con controlli storici**
  
- ❑ **Sperimentazioni controllate e randomizzate (RCT)**





---

# SVILUPPO DEI FARMACI E SPERIMENTAZIONE CLINICA

## parte 2

---

Maria Cecilia Giron

Dipartimento di Scienze del Farmaco

Edificio di Farmacologia

Email: [cecilia.giron@unipd.it](mailto:cecilia.giron@unipd.it)

Tel. 049-8275091



## Table 1: Populations of the primary cause of failure categories for terminated compounds\*

From: An analysis of the attrition of drug candidates from four major pharmaceutical companies

Termination reason	Overall	Period		Phase		
		2000–2005	2006–2010	Candidate nomination	Phase I	Phase II
Clinical safety	68 (11%)	48 (13%)	20 (8%)	5 (1%)	40 (25%)	22 (25%)
Commercial	40 (7%)	23 (6%)	17 (7%)	26 (7%)	10 (6%)	4 (4%)
Efficacy	55 (9%)	45 (11%)	10 (4%)	10 (3%)	14 (9%)	31 (35%)
Formulation	9 (1%)	4 (1%)	5 (2%)	8 (2%)	1 (0.6%)	0
Non-clinical toxicology	240 (40%)	144 (40%)	96 (40%)	211 (59%)	21 (13%)	7 (8%)
Patent issue	1 (0.2%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)	0	0
Pharmacokinetics or bioavailability	29 (5%)	19 (5%)	10 (4%)	3 (0.8%)	25 (16%)	1 (1%)
Rationalization of company portfolio	124 (21%)	46 (13%)	78 (32%)	75 (21%)	29 (18%)	19 (21%)
Regulatory	2 (0.3%)	2 (0.6%)	0	1 (0.3%)	1 (0.6%)	0
Scientific	33 (5%)	28 (8%)	5 (2%)	13 (4%)	15 (10%)	5 (6%)
Technical	3 (1%)	3 (1%)	0	2 (0.6%)	1 (0.6%)	0
Other	1 (0.2%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)	0	0
<b>Total</b>	<b>605</b>	<b>362</b>	<b>243</b>	<b>356</b>	<b>157</b>	<b>89</b>

\*Table entries for each column indicate the total number and the percentage in parentheses.



- ❑ Studi in selezionate popolazioni di pazienti per valutare efficacia e tollerabilità, e definire la dose.
- ❑ **FASE IIa**: studio pilota, spesso in aperto, con diverse dosi, ma con esiti misurabili.
- ❑ **FASE 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



## ❑ OBIETTIVI

- ✓ Acquisizione di dati di efficacia e tollerabilità su un ampio campione
- ✓ Verifica del significato clinico delle interazioni farmacologiche prevedibili
- ✓ Definizione finale del rapporto dose/effetto

## ❑ SOGGETTI

- ✓ 1000-3000 pazienti

## ❑ DURATA

- ✓ 3-4 anni



- ❑ 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.



- ❑ **Sperimentazioni non controllate**
  
- ❑ **Sperimentazioni controllate non randomizzate**
  - ✓ **con controlli paralleli**
  - ✓ **con controlli storici**
  
- ❑ **Sperimentazioni controllate e randomizzate (RCT)**



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,
  - ✓ verificare interazioni con altri farmaci,
  - ✓ 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.

FROM THE ANALYST'S COUCH

# Trends in the global immuno-oncology landscape

Jun Tang, Laura Pearce, Jill O'Donnell-Tormey and Vanessa M. Hubbard-Lucey



Blue armchair by onurdongel/iStock/Getty Images Plus

The approval of ipilimumab in 2011 to treat melanoma marked the beginning of the cancer immunotherapy revolution, which has progressively changed the paradigm of cancer care in recent years. Since then, 11 new cancer immunotherapies have been approved, and these new therapies have quickly become the standard of care for many cancer types.

To inform the cancer immunotherapy community of the advances in the rapidly evolving field, the Cancer Research Institute, a nonprofit group dedicated to research in cancer immunotherapy for more than 65 years, conducted a comprehensive survey of the global immuno-oncology (IO) landscape in September 2017 (*Ann. Oncol.* **29**, 84–89; 2017). One year later, in September 2018, we have conducted another landscape survey. In this report, we compare the two surveys and provide

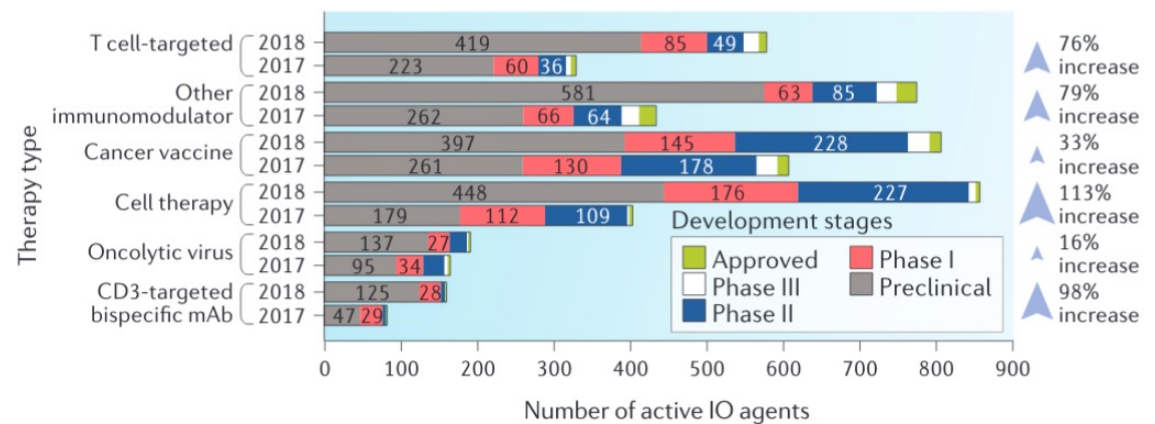
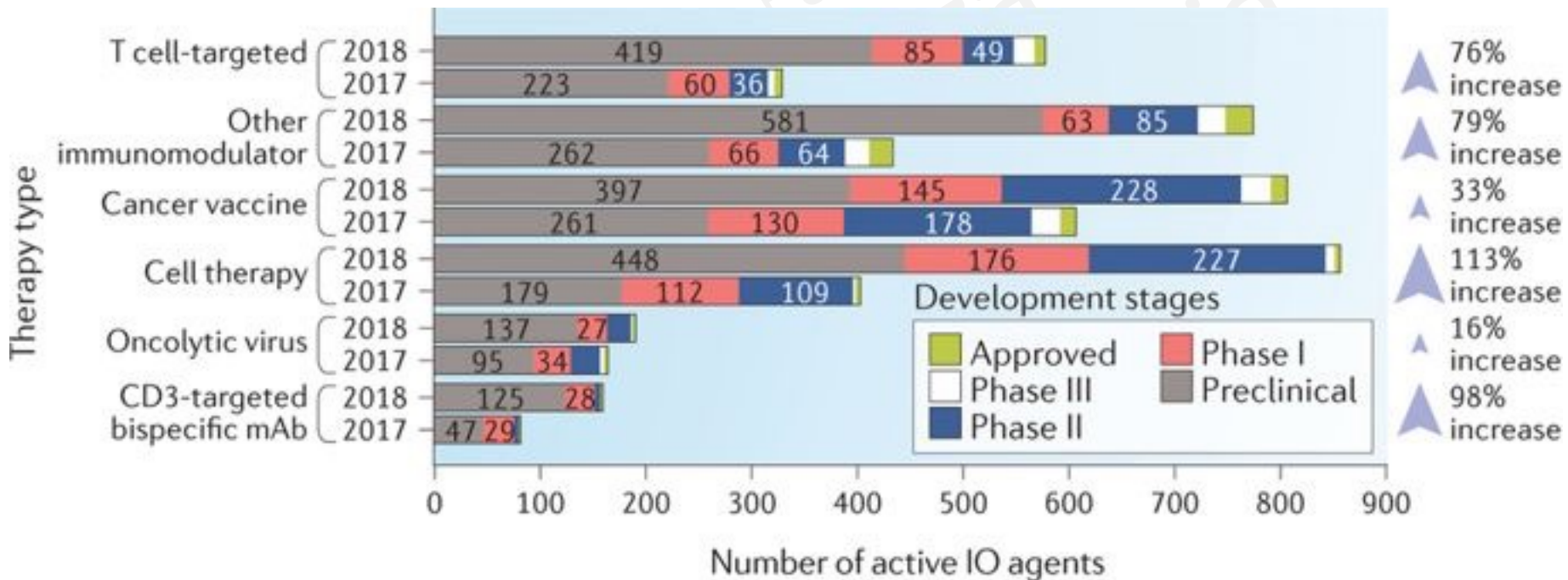


Figure 1 | **Trends in the global IO pipeline.** 3,394 agents were identified in six main classes in September 2018, an increase of 67% since the previous survey. IO, immuno-oncology; mAb, monoclonal antibody.

16% increase. By September 2018, cell therapies had surpassed cancer vaccines as the largest IO drug class, with 864 active agents, comprising 25% of all IO agents

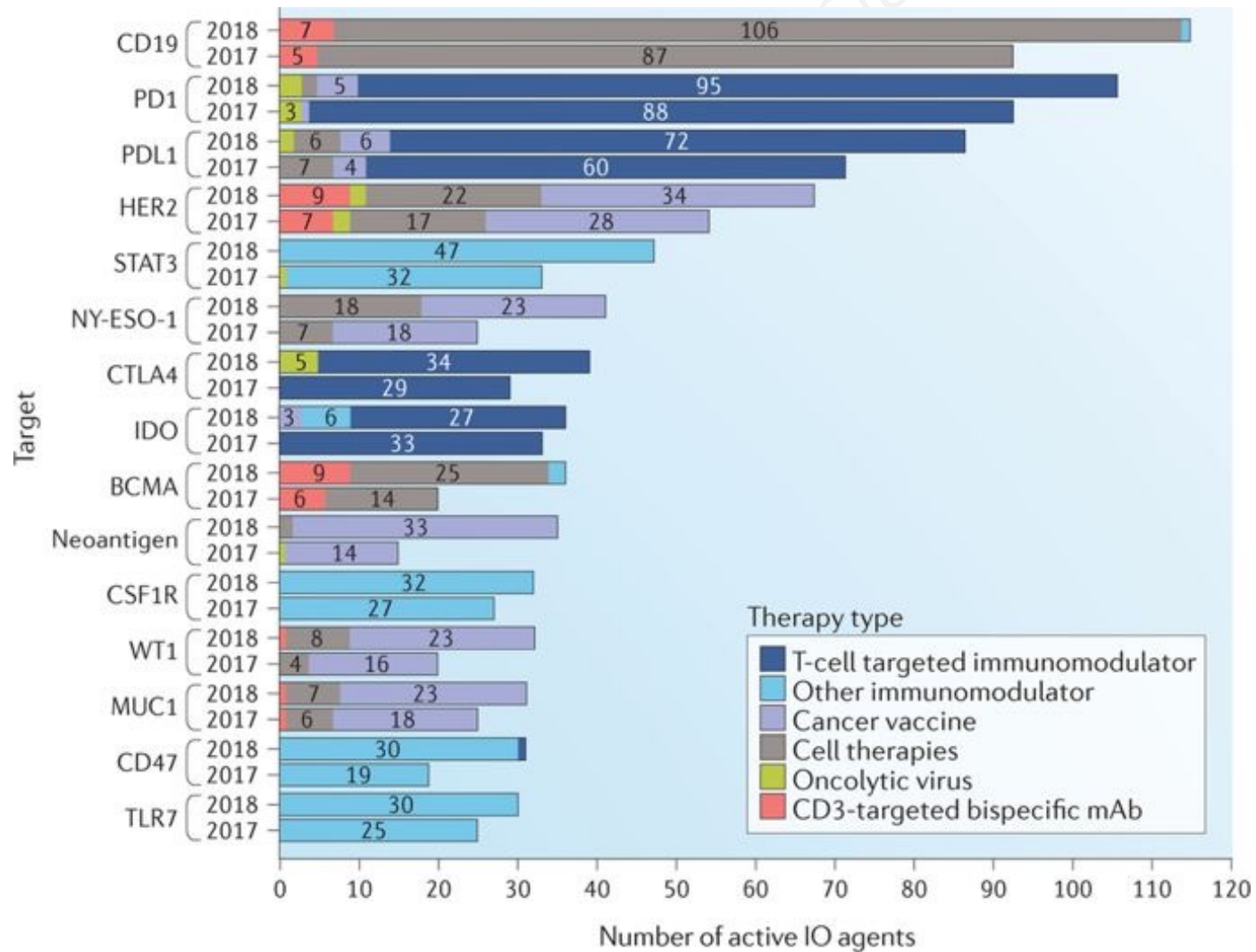
agents in all classes (1,067 versus 2,107; 97% increase) is greater than that of clinical agents (964 versus 1,287; 34% increase), suggesting growing innovation in basic and



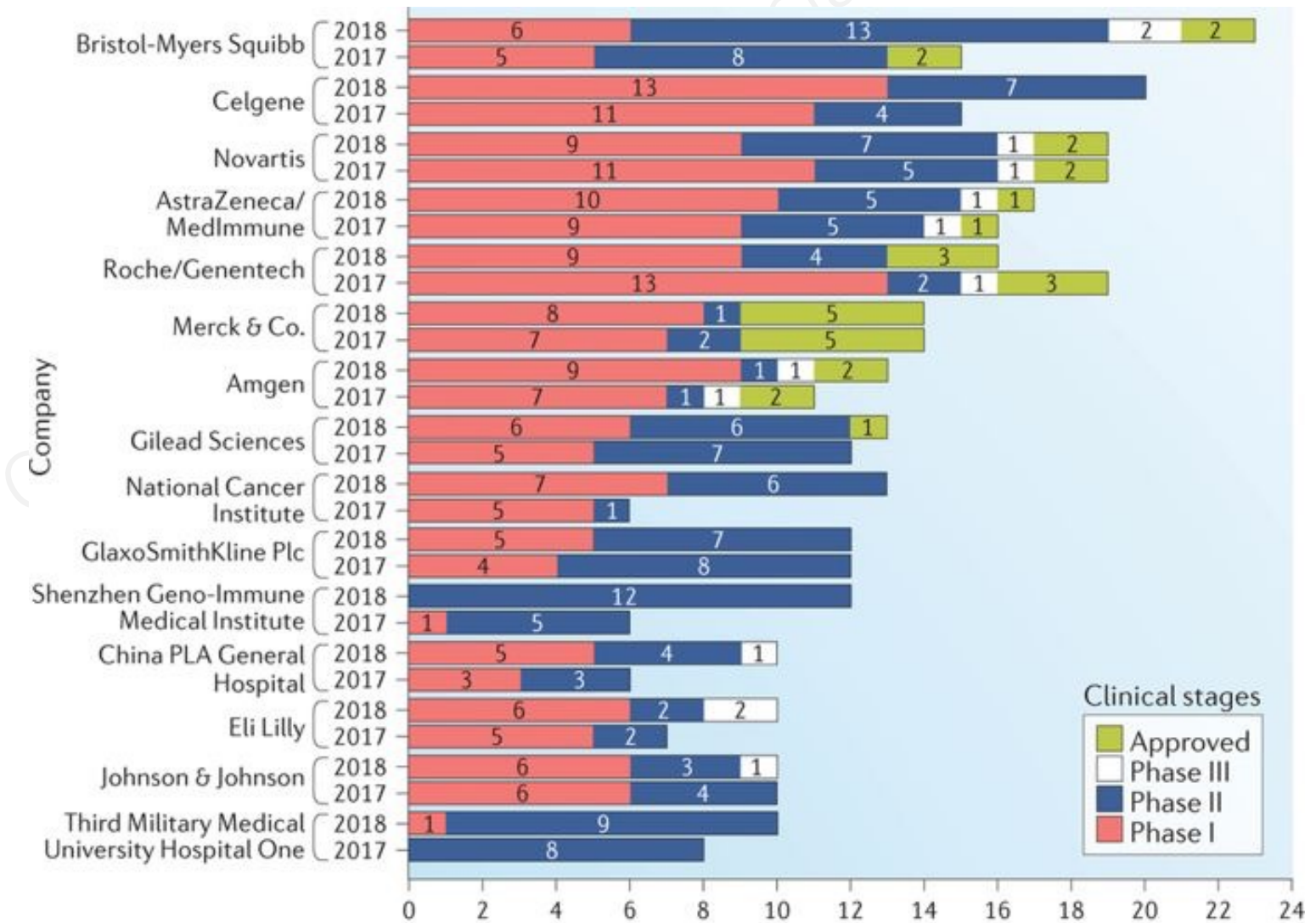


Nature Reviews | Drug Discovery

3,394 agents were identified in six main classes in September 2018, an increase of 67% since the previous survey. IO, immuno-oncology; mAb, monoclonal antibody.



The top 15 of a total of 417 immuno-oncology targets in the current pipeline, a 50% increase since the previous survey. IO, immuno-oncology; mAb, monoclonal antibody.



The current top 15 clinical pipelines in immuno-oncology (IO) from total 655 clinical-stage organizations, which jointly own 1,297 IO agents in clinical stage



# Clinical Trial: definizione

---

- ❑ Studio clinico sperimentale
- ❑ Qualsiasi forma di esperimento pianificato che coinvolge pazienti
- ❑ 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.



# Il dilemma della Farmacologia: la verifica dell'efficacia dei farmaci

## I PRIMI “STUDI CLINICI CONTROLLATI”

- ❑ In un testo di medicina del XVI sec si legge una delle più antiche esperienze farmacologiche fatte sull'uomo. Nell'antico Egitto a due condannati a morte fu donato da una donna un cedro, lo mangiarono e le morsicature degli aspidi non furono mortali. Saputa la cosa il re il giorno dopo diede del cedro ad uno dei due e non all'altro e li fece accompagnare nello stesso luogo. “quello che non aveva gustato il cedro restò morto e quello che l'aveva mangiato uscì vivo”.
- ❑ Nel 1545 Ambrose Parè, chirurgo francese, analizza la capacità delle cipolle di guarire le ferite e le scottature avvolgendo alcune ferite, lasciandone scoperte altre e altre ancora trattandole con rimedi più tradizionali.



# Il dilemma della Farmacologia: la verifica dell'efficacia dei farmaci

## I PRIMI “STUDI CLINICI CONTROLLATI”

- ❑ Nel 1753 James Lind, un chirurgo navale scozzese 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.”*

*Pocock, Clinical Trials: a practical approach, John Wiley & Sons*

- ❑ Sceglie 12 marinai con lo scorbuto, i più simili possibile fra di loro, e confronta 6 trattamenti diversi per la malattia. I due marinai che ricevettero aranci e limoni guarirono più velocemente degli altri.



## 1948: spartiacque per gli studi clinici (da un editoriale del BMJ, 1998)

Costituzione dello “Streptomycin in Tuberculosis Trial Committee”  
in Inghilterra

Studio sulla streptomicina sulla tubercolosi polmonare su 107 pazienti di cui 55 trattati con streptomicina e riposo a letto (Gruppo S) e 52 solo con il riposo a letto (Gruppo C).

### Caratteristiche dello studio:

Tubercolosi polmonare acuta progressiva bilaterale  
Età compresa fra 15 e 25 anni (in seguito 30)  
Randomizzazione nell'assegnazione ai gruppi  
Analisi dei risultati dopo 6 mesi

Risultati: Morirono 4 su 55 pazienti del gruppo S e 14 su 52 pazienti del gruppo C. Il risultato è statisticamente significativo e la probabilità che sia dovuto al caso è inferiore a 1 su 100.



Fino agli anni 30	Trials non controllati
Anni 30-50	Trials controllati non randomizzati
Anni 50-80	Trials controllati randomizzati
Anni 80-...	Mega trials, Meta-analisi, Review sistematiche, Evidence-Based Medicine





- ✓ Un adeguato **disegno sperimentale** permette di controllare e **prevenire la distorsione**.
- ✓ Un'adeguata **analisi statistica** permette di **stabilire l'esistenza di effettive differenze**.



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



# CRITERI DI EFFICACIA, EFFICIENZA E SICUREZZA DI UN INTERVENTO SANITARIO

---

- ✓ **Efficacia:** capacità di modificare in senso positivo la storia naturale di una malattia
- ✓ **Efficienza:** capacità di ottenere un effetto positivo con il minor spreco di risorse
- ✓ **Sicurezza:** controllo degli effetti indesiderati a breve, medio e lungo termine, inclusa la mortalità acuta e a distanza



- ✓ Tradurre un quesito in una precisa ipotesi scientifica da verificare
- ✓ Definizione delle variabili oggetto di valutazione e **controllo dei confonditori (bias)**
- ✓ Specificare il numero di soggetti da arruolare e le modalità di campionamento
- ✓ Scelta della procedura sperimentale
- ✓ Definizione delle misure utilizzate e delle relative analisi statistiche



- ✓ Razionale dello studio
- ✓ Obiettivo/i dello studio
- ✓ Disegno dello studio
- ✓ Modalità di conduzione dello studio
- ✓ Analisi dei dati

**Nota: Il protocollo va sempre scritto**



- ✓ Popolazione ammessa allo studio
- ✓ Definizione di malattia
- ✓ Misure di outcome
- ✓ Durata dell'osservazione
- ✓ Dimensione campionaria
- ✓ Approvazione da parte del comitato etico
- ✓ Consenso informato



#### 4 TABLE OF CONTENTS

1	Protocol Approval Signatures .....	2
2	Study Personnel .....	5
3	Synopsis .....	8
4	Table of Contents.....	25
5	List of Abbreviations and Definition of Terms.....	33
6	Introduction .....	36
6.1	Background.....	36
6.2	Preclinical Experience .....	37
6.3	Clinical Experience .....	38
6.3.1	Overview .....	38
6.3.2	Summaries of Completed Individual Studies .....	40
6.3.3	Safety.....	44
6.3.3.1	Infusion Site Reactions.....	44
6.4	Rationale.....	45
6.5	Study Plan .....	46
7	Study Objectives .....	47
7.1	Objectives of the Double-Blind Period .....	47
7.1.1	Primary Objective.....	47
7.1.2	Secondary Objectives .....	47
7.1.2.1	Key Secondary Objectives .....	47
7.1.2.2	Other Secondary Objectives .....	47
7.1.3	Exploratory Objectives .....	48
7.1.4	Pharmacokinetic Objective.....	48
7.1.5	Safety Objectives.....	48
7.2	Objectives Based on Data From the Open-label Treatment Extension Period.....	49



7.2.1	Efficacy Objectives .....	49
7.2.2	Safety Objective .....	49
<b>8</b>	<b>Investigational Plan .....</b>	<b>50</b>
<b>8.1</b>	<b>Overall Study Design and Plan: Description .....</b>	<b>50</b>
8.1.1	Screening Period (1 to 4 Weeks).....	50
8.1.2	Open-Label Oral [REDACTED] Adjustment Period (6 Weeks).....	51
8.1.3	Open-Label [REDACTED] on Period (6 Weeks).....	52
8.1.4	Randomized, Double-Blind, Double-Dummy Maintenance Period (12 Weeks).....	53
8.1.5	Optional Open-label Treatment Extension Period (1 year).....	54
8.1.6	Safety Follow-up Period (12 Weeks).....	55
8.1.7	Guidelines for Management of the Subcutaneous Infusion Sites .....	55
8.1.8	Study Partners and Study Assistance .....	57
8.1.8.1	Study Partner .....	57
8.1.8.2	Clinical Trial Educators.....	57
8.1.9	Schedule of Assessments.....	59
<b>8.2</b>	<b>Discussion of Study Design .....</b>	<b>70</b>
8.2.1	Study Design .....	70
8.2.2	Quality Management and Risk Evaluation.....	70
<b>8.3</b>	<b>Selection of Study Population.....</b>	<b>70</b>
8.3.1	Inclusion Criteria.....	71
8.3.2	Exclusion Criteria.....	72
8.3.3	Additional Reconfirmation of Eligibility for Randomization .....	73
8.3.4	Removal of Subjects from Therapy or Assessments.....	74
<b>8.4</b>	<b>Investigational Products .....</b>	<b>76</b>
8.4.1	Investigational Products Administered .....	76
8.4.2	Identity of Investigational Products .....	76
8.4.3	Packaging and Labelling .....	78

Corso  
Far  
Far





8.4.4	Method of Assigning Subjects to Treatment Groups .....	80
8.4.5	Selection of Doses in the Study.....	81
8.4.6	Selection and Timing of Dose for Each Subject .....	81
8.4.7	Blinding and Procedures for Unblinding.....	82
8.4.7.1	Blinding .....	82
8.4.7.2	Procedures for Emergency Unblinding .....	85
8.4.8	Prior and Concomitant Therapy .....	85
8.4.8.1	Prohibited Medication/Therapy.....	86
8.4.8.2	Rescue Medication .....	87
8.4.8.3	Titration of Study Drug During the Oral [redacted] Adjustment Period, [redacted] Conversion Period, [redacted] Maintenance Period and Open-label Treatment Extension Period) .....	87
8.4.9	Treatment Compliance .....	88
<b>9</b>	<b>Timing of Study Procedures.....</b>	<b>89</b>
<b>9.1</b>	<b>Oral Immediate Release [redacted] Adjustment Period.....</b>	<b>91</b>
9.1.1	Visit 2 (IR Day 1) Oral [redacted] Adjustment Period .....	91
9.1.2	Telephone Visits (IR Days 2 through 6, IR Day 17 ± 2, and IR Day 24 ± 2).....	92
9.1.3	Visit 3 (IR Day 7), Visit 4 (IR D14 ± 2), Visit V5 (IR D21 ± 2), and Visit 6 (IR D28 ± 2).....	92
9.1.4	Visit 7 (IR Day 42 ± 2 / [redacted] Conversion Period Day 1) .....	93
<b>9.2</b>	<b>[redacted] Conversion Period .....</b>	<b>94</b>
9.2.1	Visit 7* (IR Day 42 ± 2 /ND Day 1), Visit 8 (ND Day 2), Visit 9 (ND Day 7 ± 2), Visit 10 (ND Day 14 ± 2), Visit 11 (ND Day 21 ± 2), and Visit 12 (ND Day 28 ± 2).....	95
9.2.2	Telephone Visits (ND Days 3 through 6, ND Day 17 ± 2, and ND Day 24 ± 2) .....	96
9.2.3	Visit 13 (ND Day 42 ± 2/DB Day 1) / Randomization .....	96
<b>9.3</b>	<b>Double-blind, Double-dummy Maintenance Period (DBDD) .....</b>	<b>98</b>



- ✓ Con questo termine si indica una **forma di distorsione introdotta nei risultati**
- ✓ I bias possono essere **prevenuti** attraverso un **adeguato disegno sperimentale** e una **corretta esecuzione** dello studio
- ✓ I bias **NON** si possono evitare attraverso **l'ampliamento della casistica**



- ❑ Il farmaco sperimentale viene dato ad una coorte di pazienti, in **genere consecutivamente osservati**, e si valutano le **modificazioni da pre- a post-trattamento**

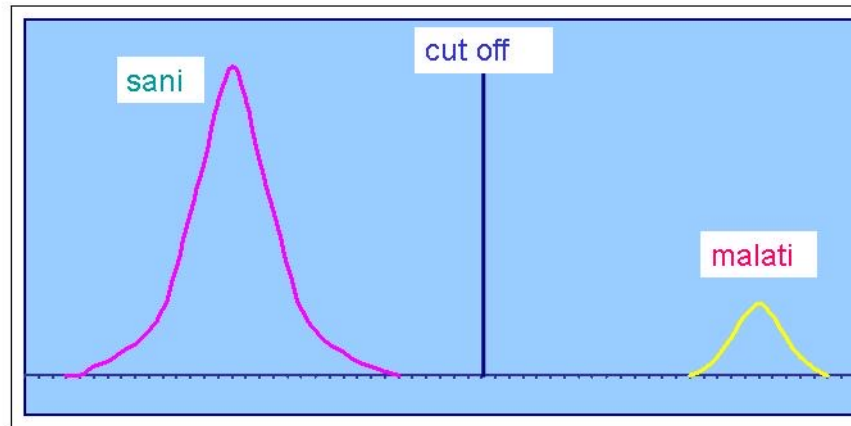
## BIAS

- ✓ **Miglioramenti post-trattamento**: possono essere spontanei e non dovuti alla terapia
- ✓ La **variabilità di decorso delle malattie** non consente la distinzione tra beneficio terapeutico e miglioramento spontaneo
- ✓ Le speranze dei pazienti e le aspettative dei medici determinano un bias verso un risultato **falso positivo**



# Sensibilità, specificità, falsi positivi e falsi negativi

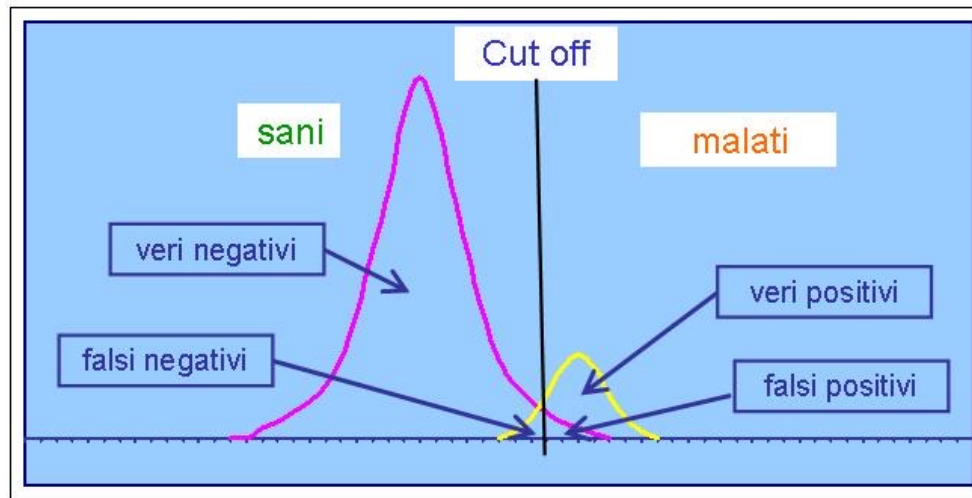
LA SITUAZIONE IDEALE



- ✓ Idealmente un test dovrebbe essere in grado di **discriminare perfettamente due popolazioni** (sani e malati) **non sovrapponibili** (mutuamente esclusive),, dove il 'cut off' rappresenta il valore soglia del test

# Sensibilità, specificità, falsi positivi e falsi negativi

## LA SITUAZIONE REALE



- ✓ In realtà le due popolazioni si sovrappongono in parte, ed il test necessariamente **identificherà come positivi alcuni soggetti non malati (Falsi Positivi)** e come negativi alcuni **soggetti invece malati (Falsi Negativi)**.



# Esempio:

## falsi positivi e falsi negativi

Un campione di 981 donne viene sottoposto a Pap test e si comparano i risultati del Pap test con la diagnosi istologica dopo biopsia (il gold standard).

	<b>Biopsia Anormale</b>	<b>Biopsia Normale</b>	
<b>Pap test Anormale</b>	a	b	a+b test positivi
<b>Pap test Normale</b>	c	d	c+d test negativi
	a+c cervice alterata	b+d cervice normale	a+b+c+d totale cervici valutate

Cella "a" = pazienti **Vere Positive**, cioè pazienti con **test +** e veramente **malate**.

Cella "d" = pazienti **Vere Negative**, cioè pazienti con **test -** e veramente **sane**.

Cella "b" = sono dette **False Positive**, cioè pazienti con **test +** ma **sane**.

Cella "c" = sono dette **False Negative**, cioè pazienti con **test -** ma **malate**.

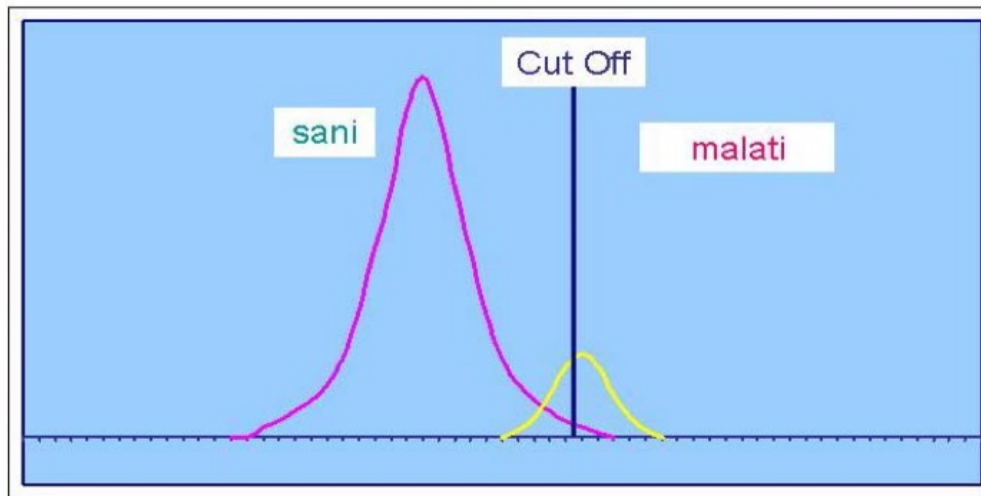


# Come si modifica la sensibilità e la specificità al modificarsi del cut off del test?

E' chiaro che se la **soglia** per definire positivo o negativo un soggetto viene **spostata a destra o sinistra** (cioè innalzata o abbassata) **avrò un rischio maggiore o minore di FP e di FN.**

Questo influenzerà la **sensibilità** e la **specificità** del test stesso.

## CUT OFF ELEVATO



Un cut off elevato permetterà di identificare correttamente la maggior parte dei sani, conferendo al test **un'elevata specificità** (quindi pochi FP), ma **sottostimerà la proporzione dei malati**, conferendo al test **una bassa sensibilità** (quindi molti FN).

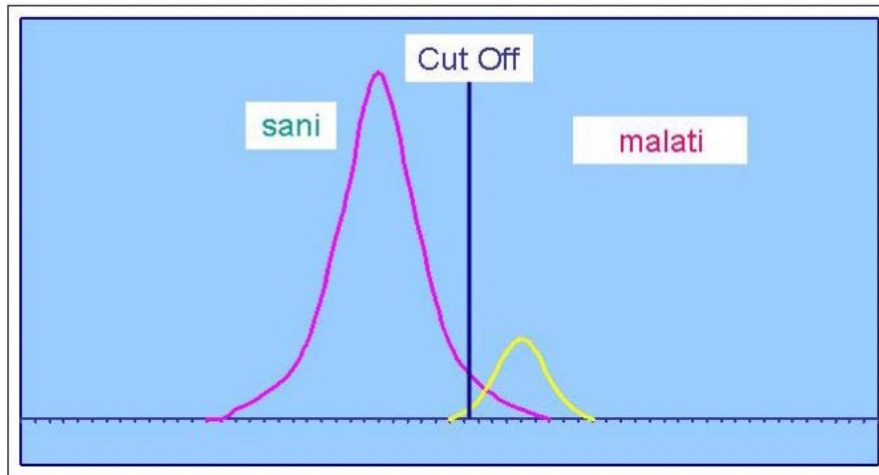


# Come si modifica la sensibilità e la specificità al modificarsi del cut off del test?

E' chiaro che se la **soglia** per definire positivo o negativo un soggetto viene **spostata a destra o sinistra** (cioè innalzata o abbassata) **avrò un rischio maggiore o minore di FP e di FN.**

Questo influenzerà la **sensibilità** e la **specificità** del test stesso.

CUT OFF BASSO



Un **cut off basso** al contrario permetterà di identificare correttamente la **maggior parte dei malati**, conferendo al test **un'elevata sensibilità** (pochi FN), ma sottostimerà la proporzione dei sani, conferendo al test **una bassa specificità** (molti FP).





## falsi positivi e falsi negativi

**Esempio cut off basso:** se viene considerato anormale e quindi indicativo di rischio di cancro un Pap test ogni qualvolta sia non normale, definendo quindi positive tutte le lesioni di tipo ASCUS/AGC, LSIL, HSIL oltre che al cancro vero e proprio, ottengo:

	<b>Biopsia</b> Anormale (gold standard)	<b>Biopsia</b> Normale (gold standard)	
<b>Pap test Anormale</b>	<b>125</b> a	86 b	<b>211</b> a+b test positivi
<b>Pap test Normale</b>	126 c	<b>644</b> d	<b>770</b> c+d test negativi
	<b>251</b> a+c cervice alterata	<b>730</b> b+d cervice normale	<b>981</b> a+b+c+d totale cervici valutate

**SENSIBILITÀ DEL TEST**  $125/251 = 49,8\%$  (pochi FN)

**SPECIFICITÀ DEL TEST**  $644/730 = 88,2\%$  (molti FP)

**SOTTOSTIMA LA PROPORZIONI DEI SANI**



## falsi positivi e falsi negativi

**Esempio di cut off elevato:** se si desidera essere più specifici ed identificare come positive solo quelle lesioni altamente sospette per malignità, si possono classificare i risultati del Pap test e considerare normale sia una biopsia normale che una biopsia positiva per ASCUS/AGC, considerando anormale solo le lesioni LSIL, HSIL e il cancro. In pratica si sposta il cut off verso l'alto.

	<b>Biopsia</b> Anormale (gold standard)	<b>Biopsia</b> Normale (gold standard)	
<b>Pap test Anormale</b>	<b>99</b> a	44 b	<b>143</b> a+b test positivi
<b>Pap test Normale</b>	152 c	<b>686</b> d	<b>838</b> c+d test negativi
	<b>251</b> a+c cervice alterata	<b>730</b> b+d cervice normale	<b>981</b> a+b+c+d totale cervici valutate

**SENSIBILITÀ DEL TEST**  $99/251 = 39,4\%$  (molti FN)

**SPECIFICITÀ DEL TEST**  $686/730 = 93,9\%$  (pochi FP)

**SOTTOSTIMA LA PROPORZIONI DEI DEI MALATI**



## falsi positivi e falsi negativi

La decisione di fissare il cut off di un test in modo da essere più sensibili o più specifici dipende dall'obiettivo del test stesso.

Se si vuole fare uno screening per identificare una situazione frequente, letale e curabile si preferirà essere **meno specifici ma più sensibili** (non rischiare di perdere nessun caso anche a costo di avere più falsi positivi).

Invece nel caso di una **malattia rara e poco invalidante**, o in presenza di una scarsità di risorse, o nel caso la terapia da instaurare sia gravata da elevati effetti collaterali, o la diagnosi sia particolarmente stigmatizzante, sarà importante garantire **un'elevata specificità nella diagnosi**, anche a costo di sacrificare la sensibilità del test stesso, quindi avere più falsi negativi ma pochissimi falsi positivi.

Nella realtà dei paesi con elevate risorse spesso si procede con test in serie, con una **prima batteria di test molto sensibili e poco specifici** per identificare un primo gruppo di persone a rischio da sottoporre ad ulteriori accertamenti, ed una successiva serie di test più specifici (e solitamente più costosi) che siano in grado di discriminare i malati veri dai falsi positivi. **E' quello che avviene, ad esempio nel caso di vogliono identificare i feti con sindrome di Down**. Si inizia selezionando la popolazione di donne ritenute a rischio in base al criterio dell'età (primo test), si procede poi con il test ecografico della traslucenza nucale (TN): questo è un test sensibile e poco specifica. Nel caso in cui la TN risulti positiva si procede con **l'amniocentesi e con lo studio del DNA (specifico per sindrome di Down)**



**prospettabili solo se:**

- ✓ Malattia con **decorso** esattamente **prevedibile**
- ✓ **Efficacia** del nuovo trattamento drammaticamente **evidente** in osservazioni iniziali
- ✓ **Effetti sfavorevoli accettabili** in confronto al beneficio terapeutico
- ✓ Assenza di trattamenti alternativi di confronto
- ✓ Plausibilità biologica e farmacologica di efficacia

# Alcuni esempi storici di terapie con effetti “sorprendenti”

---

- ✓ Insulina per il diabete
- ✓ Trasfusioni di sangue per shock emorragici
- ✓ Streptomina per la meningite tubercolare
- ✓ Neostigmina per la miastenia gravis
- ✓ Tracheostomia per ostruzione trachea
- ✓ Suture per ferite
- ✓ Drenaggio ascessi
- ✓ Anestesia con etere
- ✓ Fototerapia per tubercolosi cutanea
- ✓ Chemioterapia con cisplatino, vinblastina e bleomicina per tumore testicolare



- ✓ Il paracadute riduce il rischio di danni quando ci si lancia da un aereo, tuttavia la sua efficacia non è mai stata provata con un trial clinico controllato randomizzato.....

(Smith GCS, Pell JP. BMJ 2003; 327:1459-62 e Potts M et al. BMJ 2006; 333:701-3)



# Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomised controlled trials

Gordon C S Smith, Jill P Pell

## Abstract

**Objectives** To determine whether parachutes are effective in preventing major trauma related to gravitational challenge.

**Design** Systematic review of randomised controlled trials.

**Data sources:** Medline, Web of Science, Embase, and the Cochrane Library databases; appropriate internet sites and citation lists.

**Study selection:** Studies showing the effects of using a parachute during free fall.

**Main outcome measure** Death or major trauma, defined as an injury severity score  $> 15$ .

**Results** We were unable to identify any randomised controlled trials of parachute intervention.

**Conclusions** As with many interventions intended to prevent ill health, the effectiveness of parachutes has not been subjected to rigorous evaluation by using randomised controlled trials. Advocates of evidence based medicine have criticised the adoption of interventions evaluated by using only observational data. We think that everyone might benefit if the most radical protagonists of evidence based medicine organised and participated in a double blind, randomised, placebo controlled, crossover trial of the parachute.

accepted intervention was a fabric device, secured by strings to a harness worn by the participant and released (either automatically or manually) during free fall with the purpose of limiting the rate of descent. We excluded studies that had no control group. -3)

## Definition of outcomes

The major outcomes studied were death or major trauma, defined as an injury severity score greater than 15.<sup>6</sup>

## Meta-analysis

Our statistical approach was to assess outcomes in parachute and control groups by odds ratios and quantified the precision of estimates by 95% confidence intervals. We chose the Mantel-Haenszel test to assess heterogeneity, and sensitivity and subgroup analyses and fixed effects weighted regression techniques to explore causes of heterogeneity. We selected a funnel plot to assess publication bias visually and Egger's and Begg's tests to test it quantitatively. Stata software, version 7.0, was the tool for all statistical analyses.

## Results

Our search strategy did not find any randomised controlled trials of the parachute. 9-51

## Criteri fondamentali per una corretta sperimentazione clinica sui farmaci (Fase III)

---

- ❑ Presenza di un gruppo di controllo (miglior farmaco già esistente o in sua mancanza il placebo)
- ❑ L'utilizzo del placebo potrebbe essere preferibile in alcune situazioni ad esempio quando si vogliono chiarire aspetti di **safety**, ovviamente si deve valutare attentamente l'aspetto etico di privare pazienti del trattamento farmacologico.