



---

# RCT: caratteristiche e criticità 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



**Sempre di più nei trial clinici relativi a  
terapie croniche viene inserito come  
obiettivo la qualità della vita**



## Il ruolo della Qualità della Vita nel beneficio netto di una terapia per una patologia cronica.



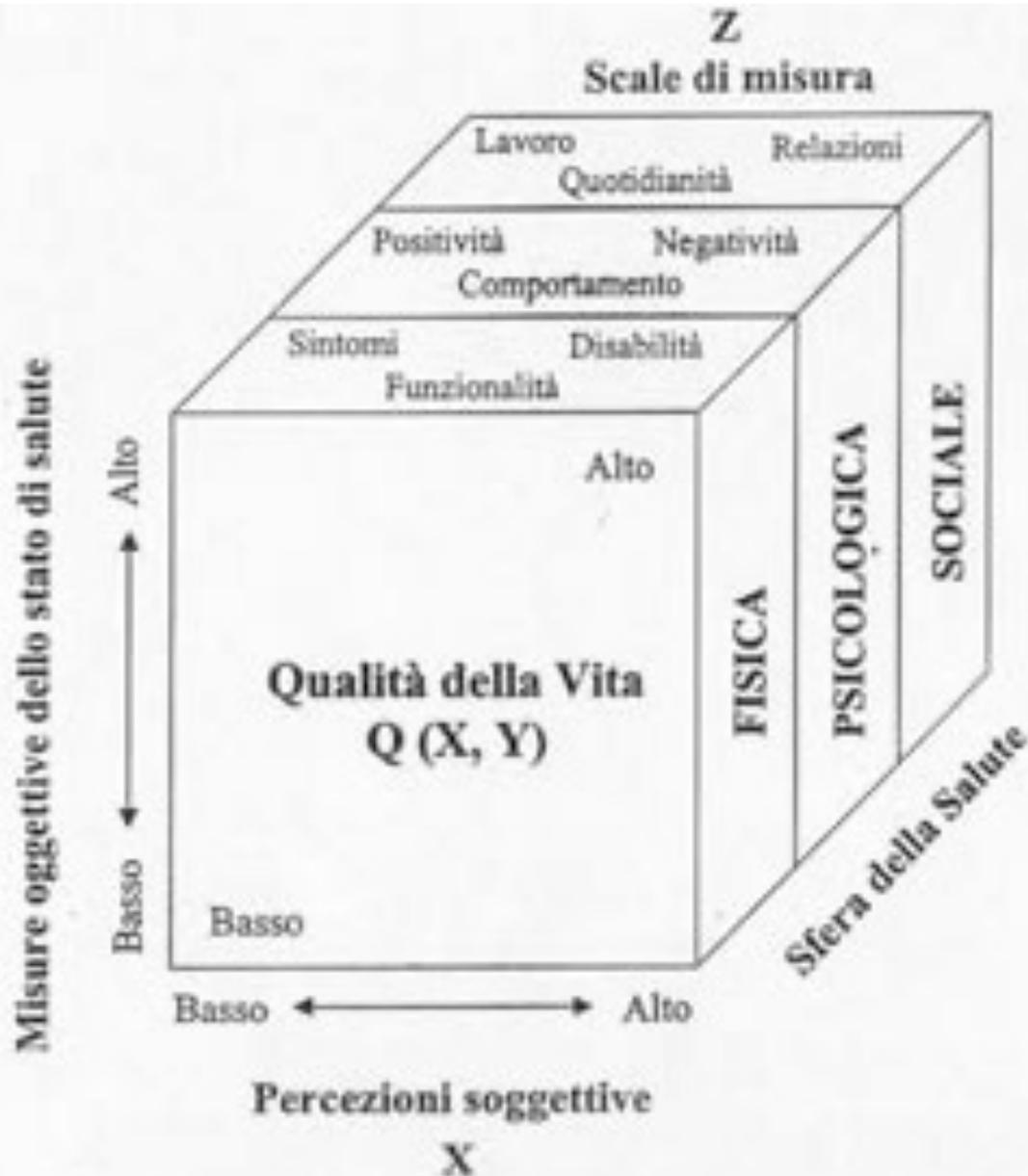
□ Fattori correlati al farmaco    ○ Fattori correlati al paziente    ▤ Esiti



La qualità della vita viene indagata attraverso questionari complessi che tengono conto dei diversi domini che compongono la sfera della salute

I questionari devono essere somministrati prima, durante e dopo il trattamento che si vuole valutare

Uno dei campi dove maggiormente viene studiata la qualità della vita correlata ad una terapia è quello oncologico





## Eventi che possono interferire nelle misurazioni della Qualità della Vita (in ordine crescente d'influenza)

Studio americano su 824 maschi ipertesi

- ✓ Infrazioni della Legge
- ✓ Importanti modificazioni nelle abitudini del sonno
- ✓ Importanti modificazioni nelle condizioni lavorative
- ✓ Problemi con il capoufficio (o equivalente)
- ✓ Morte di un amico
- ✓ Difficoltà sessuali
- ✓ Licenziamento
- ✓ Importanti malattie personali
- ✓ Morte di un familiare
- ✓ Divorzio
- ✓ Morte della moglie



## TRIAL

## VANTAGGI DEL NUOVO TRATTAMENTO

Angioplastica+ stent carotide vs chirurgia  
(Lancet 2006;368:1239)

**Minore invasività**

Amoxicillina 3 gg vs 8 gg nella polmonite  
comunitaria (BMJ 2006;332:1355)

**Minore resistenza,  
minori costi**

Ibandronato mensile vs giornaliero (Clin Ther  
2007;29:1116)

**Migliore compliance**

Glargine 1/die vs Lispro 3/die (Lancet  
2008;371:1073)

**Migliore tolleranza,  
minor fastidio**



# CURVA DI KAPLAN-MEIER

---

Si usa quando:

esiste una popolazione che, a inizio osservazione, è tutta “senza evento” e risulta esposta, col passare del tempo, al rischio di sviluppare l’evento in questione.

Es: curva di sopravvivenza: evento = morte

curva disease-free: evento = ricaduta della malattia oncologica

curva progression-free: evento = progressione della malattia

curva di ristenosi post

stent coronarico: evento = ristenosi

curva seizure-free evento = ripresentarsi dell’epilessia

...

...



# CURVA DI KAPLAN-MEIER

---

In oncologia è molto spesso impiegata  
***l'analisi di sopravvivenza*** ovvero la descrizione grafica del  
manifestarsi di un evento

...ma...non tutti i soggetti in studio sviluppano l'evento  
d'interesse

- Per alcuni il tempo dell'evento rimane sconosciuto.
- Questo fenomeno è denominato **censoring** e si verifica per diverse ragioni:
  - Il paziente non ha ancora sperimentato l'evento di interesse alla fine del periodo di studio (**withdrawn alive**).
  - Il paziente viene perso di vista durante lo studio (**lost to follow up**).
  - Si verifica un altro evento che preclude la comparsa dell'evento di interesse.



# Tipi di analisi della sopravvivenza

---

- ✓ Grafici descrittivi dei risultati osservati per ciascun gruppo di trattamento (tavole di sopravvivenza), confrontabili tra loro, visivamente (curve secondo **Kaplan-Meier**).
- ✓ Confronto statistico per verificare se le differenze osservate tra i gruppi di trattamento siano attribuibili al caso (**log-rank test**).
- ✓ Studio della relazione tra caratteristiche cliniche (covariate) e tempo di sopravvivenza (analisi dei fattori prognostici, **analisi multivariata di Cox**).

ORIGINAL ARTICLE

# Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation

Paul B. Chapman, M.D., Axel Hauschild, M.D., Caroline Robert, M.D., Ph.D.,  
John B. Haanen, M.D., Paolo Ascierto, M.D., James Larkin, M.D.,  
Reinhard Dummer, M.D., Claus Garbe, M.D., Alessandro Testori, M.D.,  
Michele Maio, M.D., David Hogg, M.D., Paul Lorigan, M.D.,



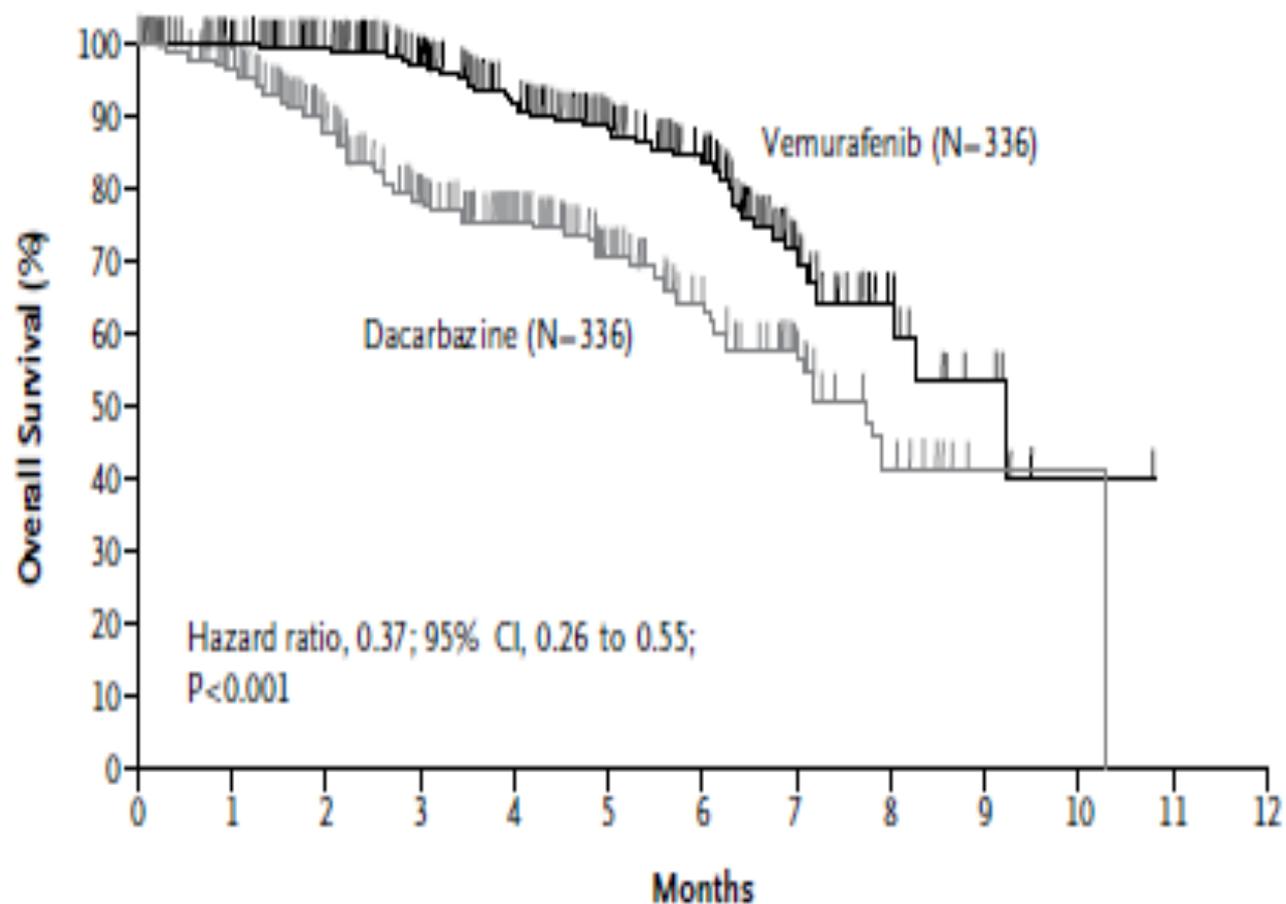
# Tipi di analisi della sopravvivenza

---

Nell'analisi della sopravvivenza si deve innanzitutto stabilire qual è l'evento terminale:

- 1) il decesso del paziente (overall survival)
- 2) il decesso legato alla malattia (disease-related survival)
- 3) il decesso legato alla malattia o la recidiva di malattia (disease-free survival)

### A Overall Survival



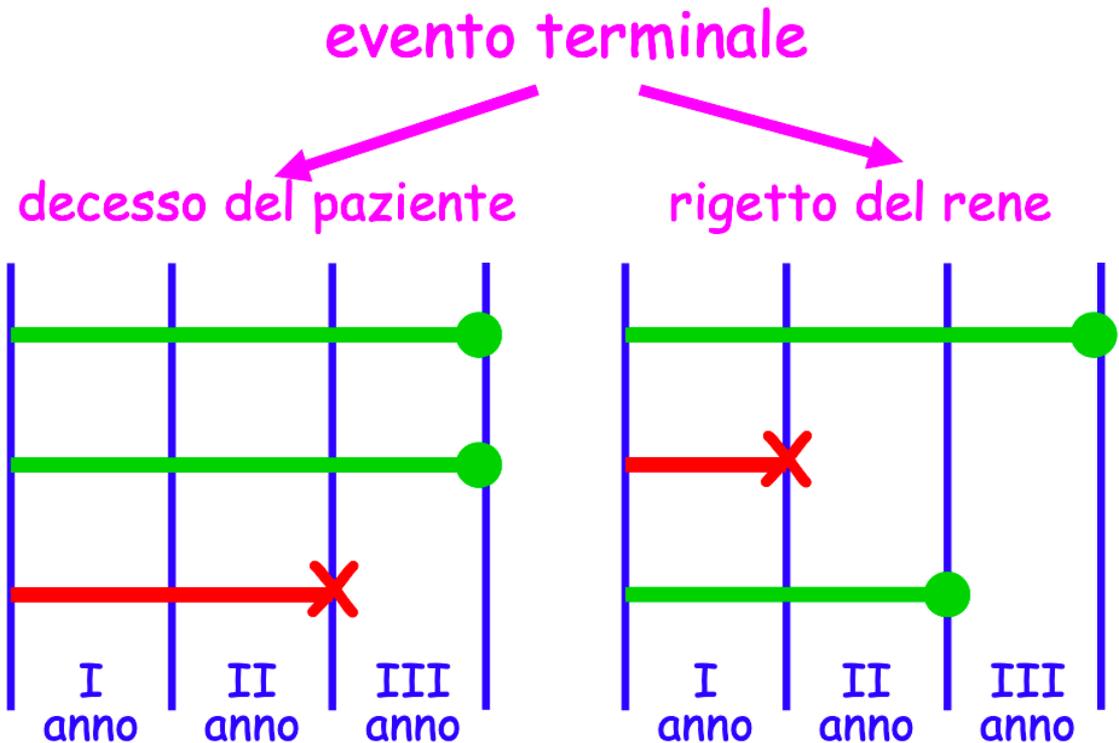
#### No. at Risk

Dacarbazine	336	283	192	137	98	64	39	20	9	1	1	0	0
Vemurafenib	336	320	266	210	162	111	80	35	14	6	1	0	0



# Analisi della sopravvivenza

Casistica: una coorte di 3  
pazienti che ricevono un  
trapianto renale  
Tutto bene a 3 anni dal  
trapianto  
Rigetto del rene dopo 1  
anno, paziente  
attualmente in dialisi  
Deceduto per incidente  
stradale dopo 2 anni,  
nessun rigetto



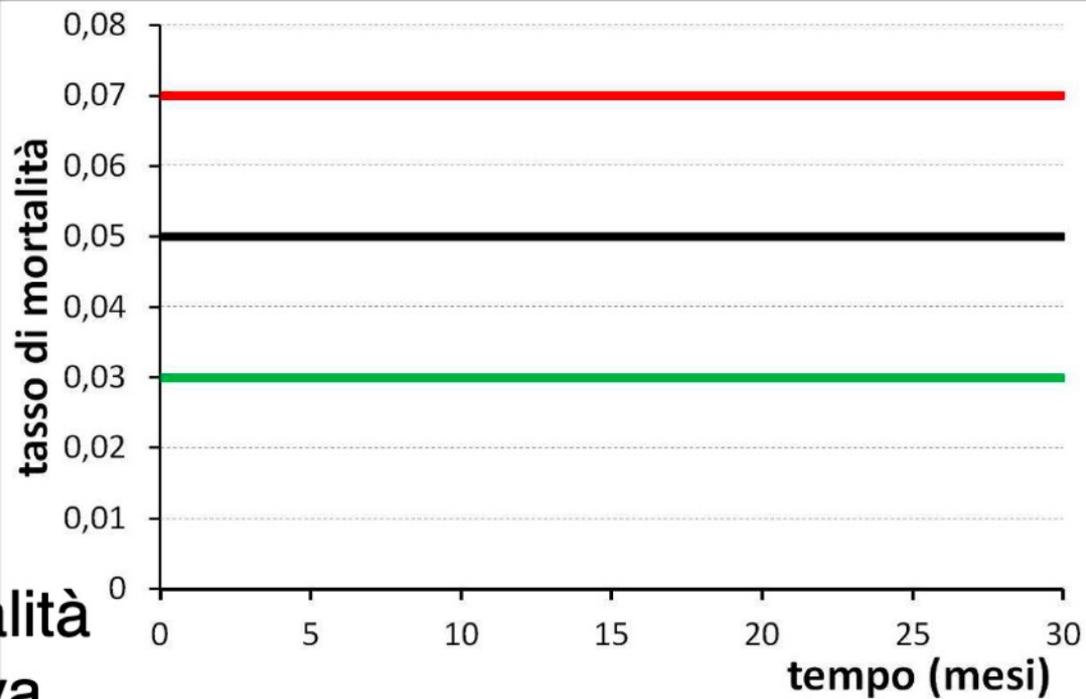
Paziente	Censor	Survival	Censor	Survival
1	0	3	0	3
2	0	3	1	1
3	1	2	0	2



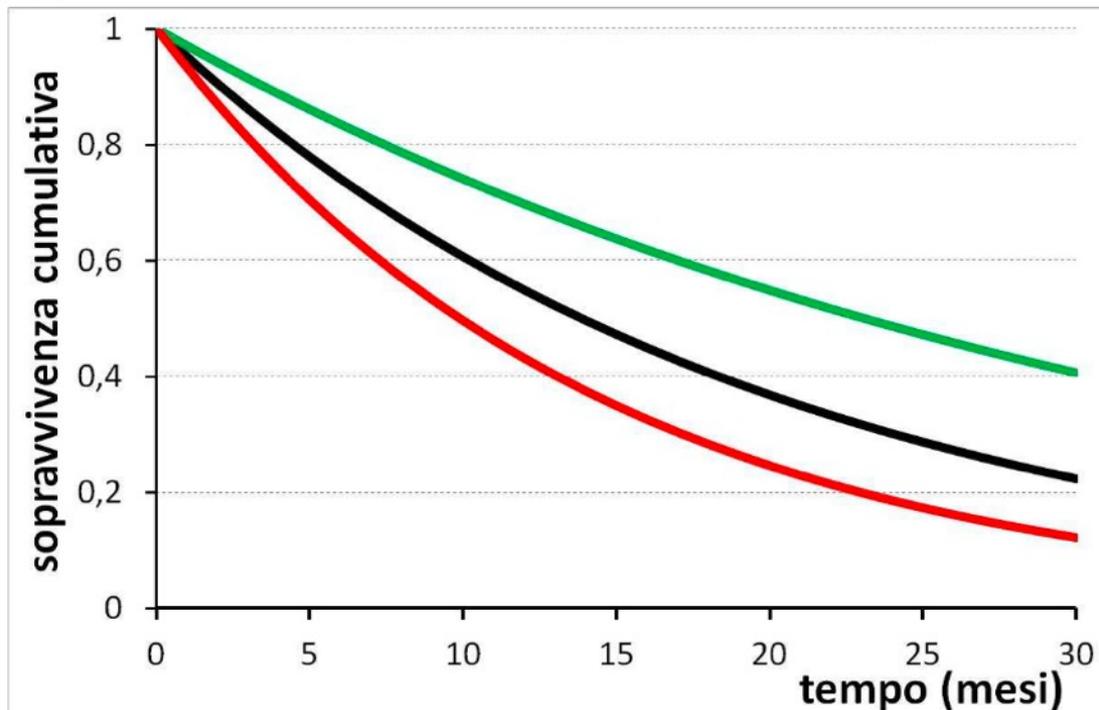
# Problemi metodologici

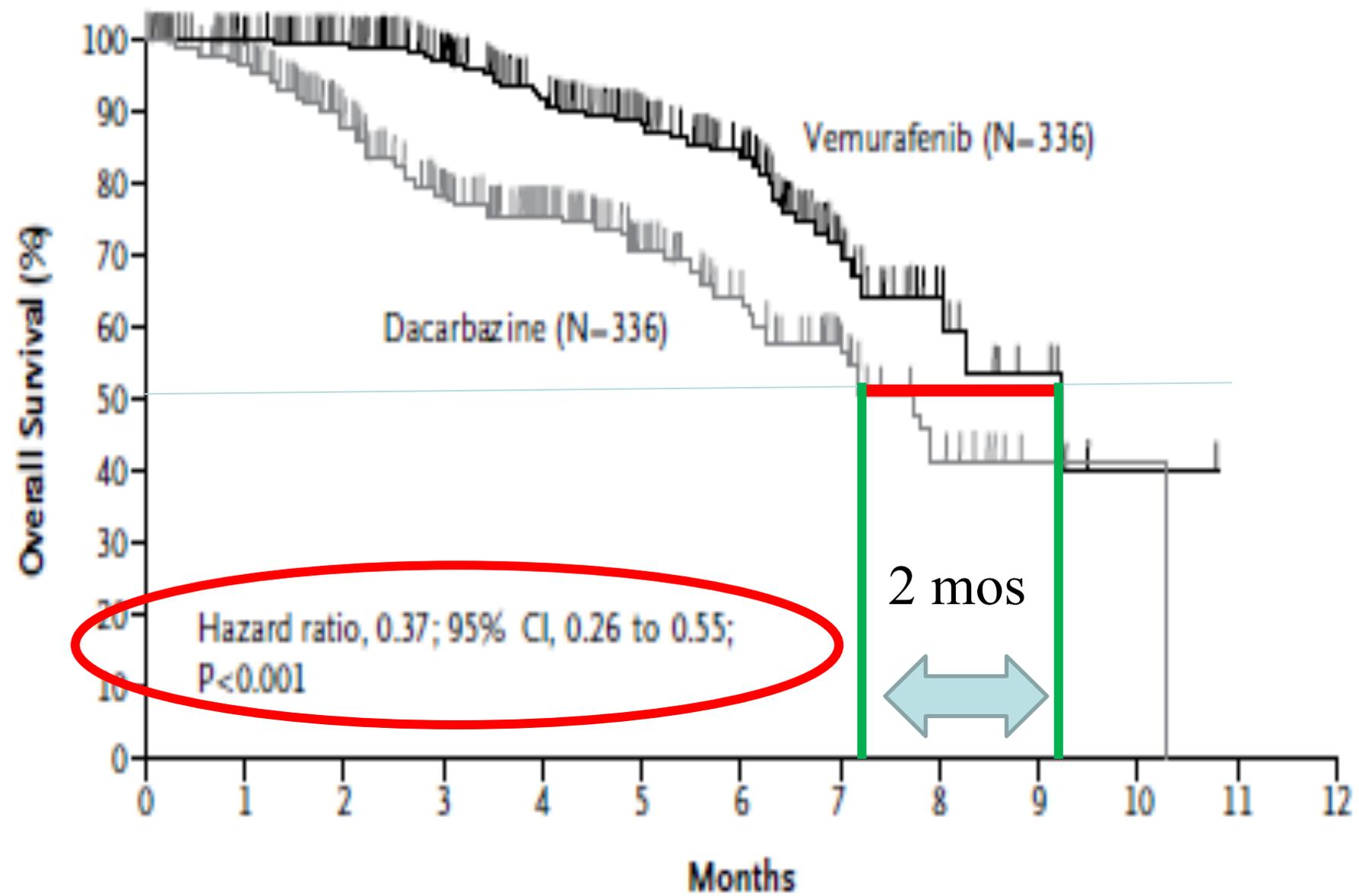
---

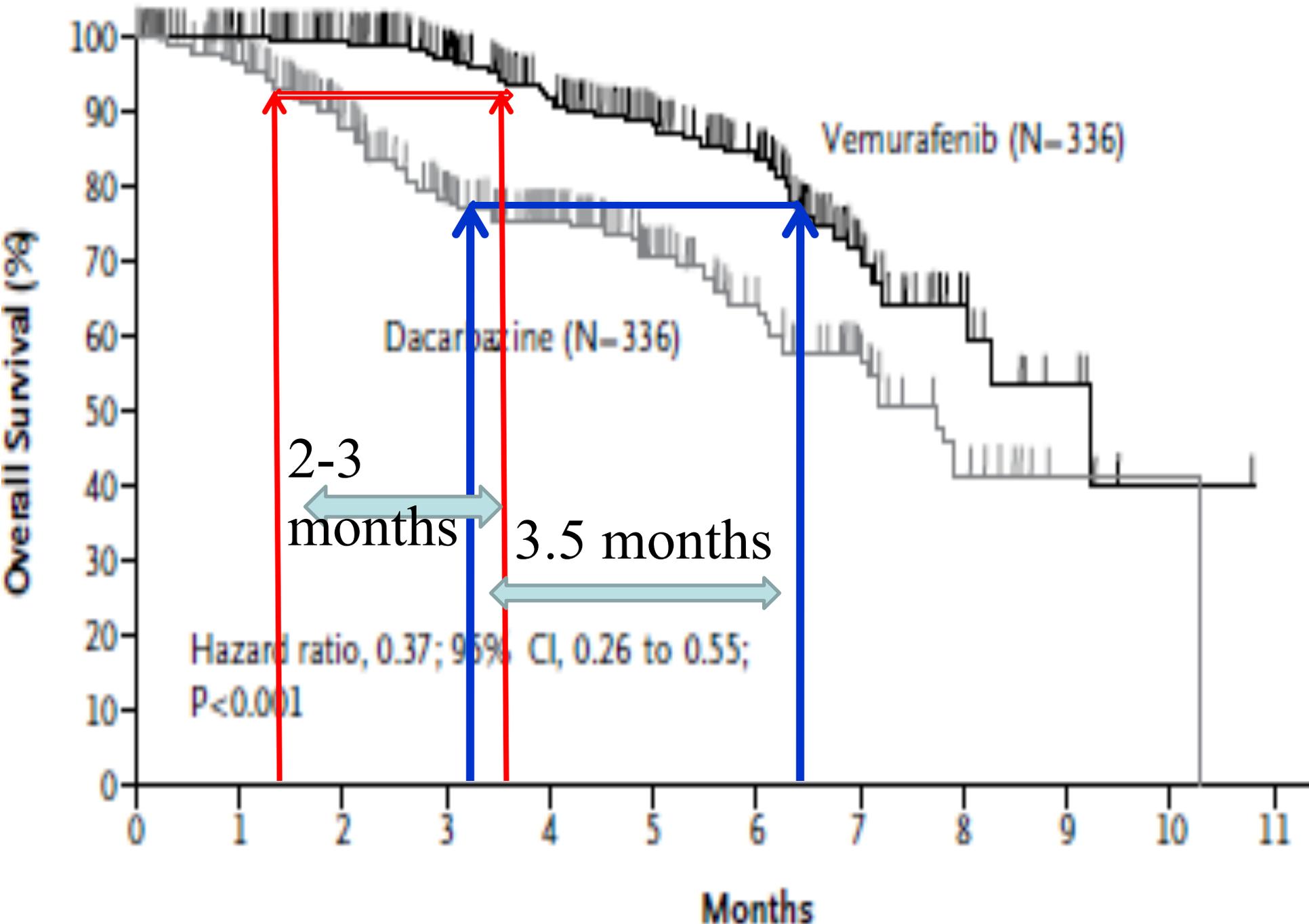
1. Molti dati sono **TRONCATI (CENSORED)**: lo studio in genere si interrompa prima che molti pazienti presentino l'evento terminale (**USCITI VIVI**) o alcuni pazienti possono essere persi di vista (**PERSI AL FOLLOW-UP**)
2. La distribuzione del **TEMPO DI SOPRAVVIVENZA** in genere presenta una forte **ASIMMETRIA POSITIVA**: ad esempio, molti pazienti oncologici muoiono a breve distanza dalla diagnosi o dall'intervento chirurgico, ma alcuni pazienti presentano tempi di sopravvivenza particolarmente lunghi (long survivors)



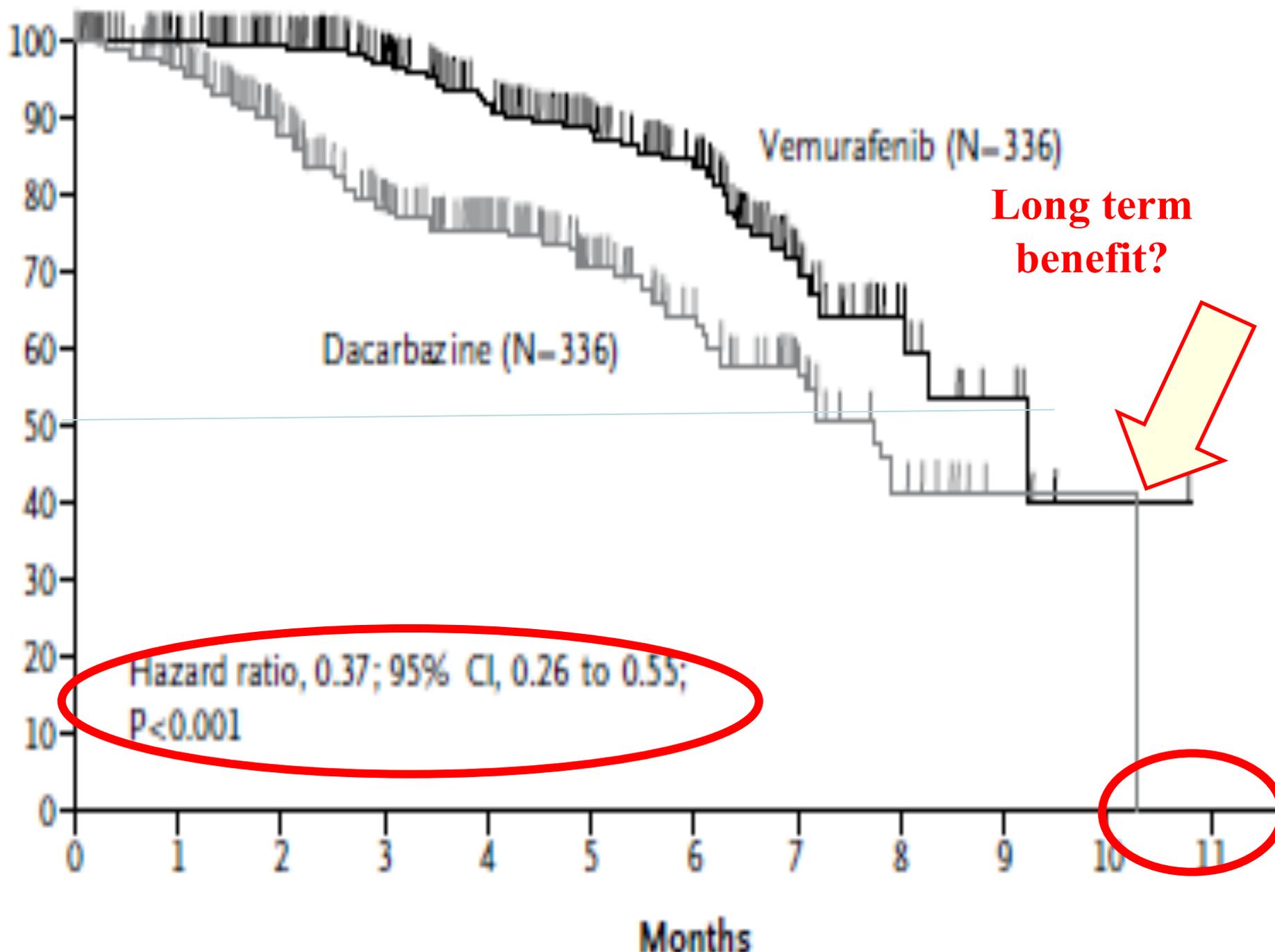
Se aumenta il tasso di mortalità  
la sopravvivenza cumulativa  
cala più rapidamente







Overall Survival (%)



# OVERALL SURVIVAL

## ERLOTINIB

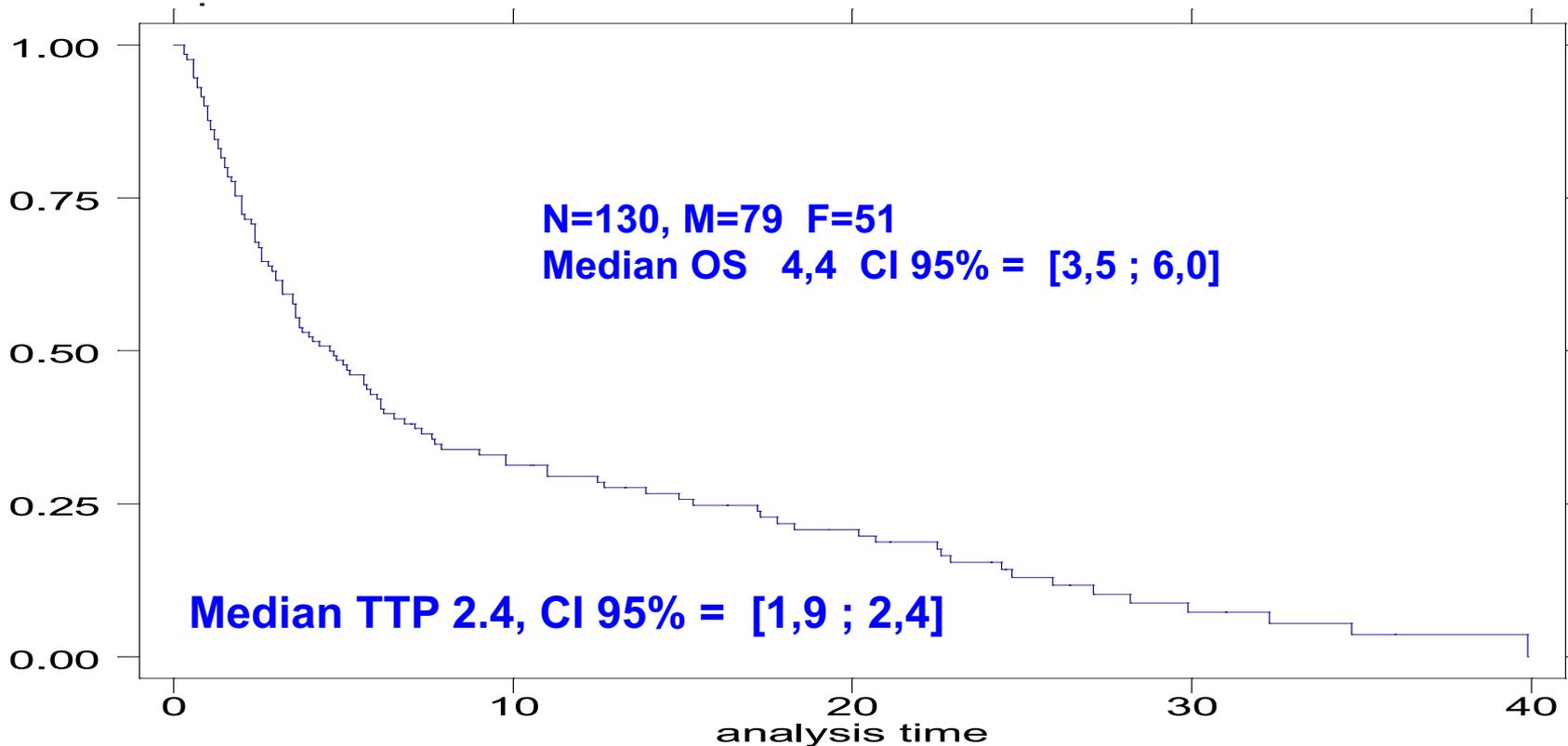
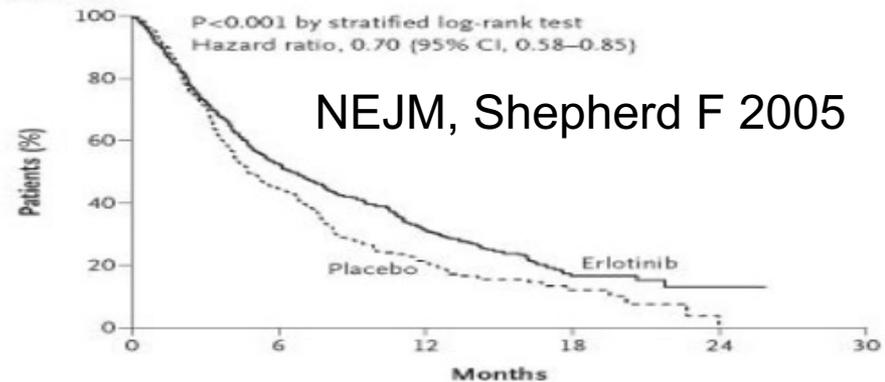
Adenocarcinoma, pazienti

(N=130)

eleggibili nel registro

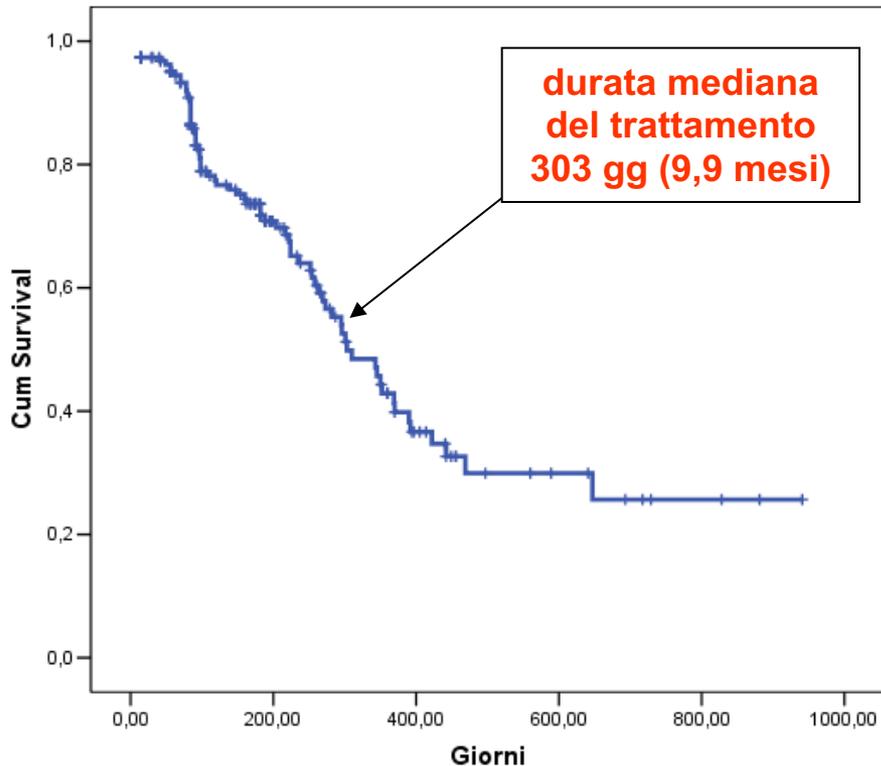
oncoAIFA

A Overall Survival

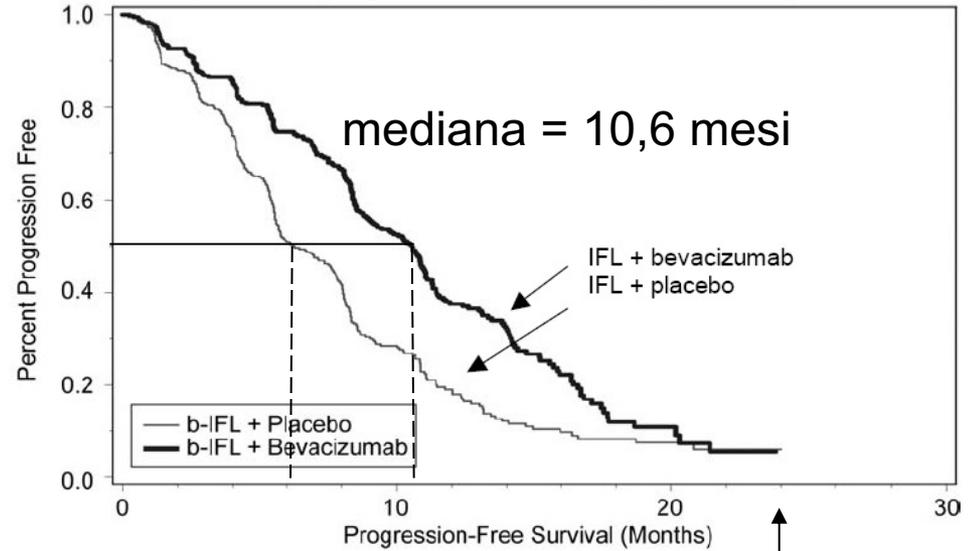


# Registro Onco-AIFA Bevacizumab (Avastin) in associazione nel Ca Colon retto Pazienti = 189

Curva di Kaplan Maier  
eventi = **progressione / morte**



Hurwitz et al.: N Engl J Med. 2004 350:2335-42.



durata mediana del trattamento con b+IFL = 10,1 mesi

**Means and Medians for Survival Time**

		Median	
Estimate	Std. Error	Confidence Interval	
		Lower Bound	Upper Bound
303,000	31,447	241,364	364,636

# UN ESEMPIO DI TRIAL: Sopravvivenza dopo mastectomia radicale e intervento conservativo in donne con carcinoma mammario nello studio di Veronesi

## The New England Journal of Medicine

Copyright © 2002 by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 347

OCTOBER 17, 2002

NUMBER 16



### TWENTY-YEAR FOLLOW-UP OF A RANDOMIZED STUDY COMPARING BREAST-CONSERVING SURGERY WITH RADICAL MASTECTOMY FOR EARLY BREAST CANCER

UMBERTO VERONESI, M.D., NATALE CASCINELLI, M.D., LUIGI MARIANI, M.D., MARCO GRECO, M.D.,  
ROBERTO SACCOZZI, M.D., ALBERTO LUINI, M.D., MARISEL AGUILAR, M.D., AND ETTORE MARUBINI, PH.D.

#### ABSTRACT

*Background* We conducted 20 years of follow-up of women enrolled in a randomized trial to compare the efficacy of radical (Halsted) mastectomy with that of breast-conserving surgery.

**T**HE radical mastectomy introduced by Halsted<sup>1</sup> was the treatment of choice for breast cancer of any size or type, regardless of the patient's age, for 80 years. Apart from a few modifications, such as enlarging the extent of the dis-

## UN ESEMPIO DI TRIAL: Sopravvivenza dopo mastectomia radicale e intervento conservativo in donne con carcinoma mammario nello studio di Veronesi

EVENTI DOPO 20 ANNI DI FOLLOW-UP NEI DUE GRUPPI DI PAZIENTI					
	MASTECTOMIA RADICALE		INTERVENTO CONSERVATIVO		p
	N. di eventi	Tasso/100 anni persona	N. di eventi	Tasso/100 anni persona	
Carcinoma mammario controlaterale	34	10.2	29	8.7	0.5
Metastasi a distanza	83	24.3	82	23.3	0.8
Altri tumori primitivi	30	8.8	31	9.1	0.9