

Genova, 11 Aprile 2017

Se vuoi fare il mestiere di malato  
devi imparare la statistica  
(Come sta cambiando il significato della  
frase "Lo stiamo perdendo" )

Paolo Bruzzi

Epidemiologia Clinica

IRCCS AOU San Martino IST -Genova

# Pensiero Medico Tradizionale Il Determinismo e la sua crisi

# Fondamenti del contratto terapeutico tradizionale

*Il medico decide in*

“SCIENZA E COSCIENZA”

# Fondamenti del contratto terapeutico tradizionale

*Il medico  
decide ?*

*in*

“SCIENZA ?

e

COSCIENZA” ?

Può decidere da solo?

Opinioni divergenti?

Costi? Pressioni?

# Fondamenti del contratto terapeutico tradizionale

## Onere della decisione

- Rapporto Medico-paziente paternalistico

## Assunzione Implicita

- Indipendenza del medico da condizionamenti esterni (finanziari, organizzativi, etc.)

## Base della decisione

- **OPINIONE DEL MEDICO**

# OPINIONE DEL MEDICO

## CONOSCENZE

- ‘Scuola’
- ‘Esperti’
- Congressi
- Letture
- Esperienza personale
- Elucubrazioni

## VALORI

- Credenze religiose
- Inclinzioni personali
- Psicologia
- Vissuti

# CONSEQUENZE

- Medici diversi hanno opinioni diverse
  - Garanzie per il paziente ?
  - Valore della competenza del medico
  - Competenza? Chi decide?
- (Costi?)

# Saggezza tradizionale

- L'esito della malattia in un paziente è 'determinato' dai trattamenti
- Quindi, l'adeguatezza dei trattamenti può essere valutato dall'esito della malattia
- Quindi, l'esito della malattia è merito/colpa del medico
- Quindi, la competenza di un medico è valutabile dai suoi successi/fallimenti



# Determinismo medico

Ogni evento clinico è la conseguenza, diretta e prevedibile, di una sequenza unica di cause/effetti collegati da meccanismi riconoscibili

La nostra incapacità di predire le conseguenze dei nostri interventi è dovuta solatamente alla nostra incompleta conoscenza di sequenze e meccanismi, ed è superabile

# Concezione deterministica del rapporto causa/effetto

È possibile:

1. prevedere l'esito della malattia nel singolo paziente
2. valutare gli effetti avuti da una terapia nel singolo paziente
3. attribuire la colpa dell'insuccesso o il merito del successo alla terapia/medico
4. prevedere gli effetti di una nuova terapia sulla base dei suoi meccanismi d'azione

# Crisi della medicina deterministica/meccanicistica

1. L'evoluzione della malattia è imprevedibile  
nel singolo caso

# 1. L'evoluzione della malattia è imprevedibile nel singolo caso

## Esempi

- Tumori metastatici: Durata della sopravvivenza
- Infarto cardiaco e prognosi
- Scompenso cardiaco: FEV/capacità lav. /mortal.
- Malati terminali: attesa di vita
- Tumori solidi operati: Guarigione/decesso

In tutti i casi l'evoluzione della malattia può essere descritta solo da una distribuzione di probabilità (con ampia variabilità)

# Crisi della medicina deterministica/meccanicistica

1. L'evoluzione della malattia è imprevedibile nel singolo caso
2. Non è quindi possibile sapere se una terapia è stata utile, inutile o dannosa nel singolo caso

## 2. Non è quindi possibile sapere se una terapia è stata utile, inutile o dannosa nel singolo caso

- Una paziente con tumore mammario metastatico trattata con chemioterapia muore dopo 2 anni (attesa di vita 1-120 mesi-mediana 36)
- Un paziente che ha avuto un primo attacco di sclerosi multipla a 32 anni, fa una «cura» a base di erbe, e nei 3 anni successivi ha solo altri due attacchi

# Crisi della medicina deterministica/meccanicistica

1. L'evoluzione della malattia è imprevedibile nel singolo caso
2. Non è quindi possibile sapere se una terapia è stata utile, inutile o dannosa nel singolo caso
3. Non è neppure possibile prevedere gli effetti di un intervento in base ai suoi meccanismi

### 3. Gli effetti di un trattamento non sono prevedibili

- (Tolbutamide nel diabete di tipo II) ??
- Antiaritmici nell'infarto
- Estrogeni nel c. mammario avanzato
- Vasodilatatori/Vasocostrittori nell'ictus
- Digitale e scompenso
- Chemioterapie ad alte dosi nei tumori solidi
- Vitamine nella prevenzione dei tumori
- Diagnosi precoce dei tumori
- Graft vs leukemia



Browser window showing the URL <http://www.nhs.uk/chq/Pages/can-vit>. The page title is "Can vitamin and mineral su...". A blue banner at the top states: "NHS.uk uses cookies to improve your on-site experience. [Find out more about cookies](#)".

Browser window showing the URL <http://www.nhs.uk/chq/Pages/can-vitamin-and-m>. The page title is "Can vitamin and mineral su...". The Google search bar shows the text "Visualizza questa pagina in: Italiano" and buttons for "Traduci" and "Disattiva per: Inglese".

There is no evidence taking vitamin or mineral supplements can stop you getting cancer.

However, there is evidence taking some supplements can do more harm than good. For example, taking beta-carotene supplements can increase your risk of lung cancer if you're a smoker.

Summary points:

- taking supplements did not increase people's life expectancy
- taking vitamin A, beta-carotene and vitamin E may increase people's risk of death

If you do take supplements, be aware that taking too much or taking them for too long could have harmful effects. Read more about [vitamins and minerals](#).

**Diet and cancer**

The link between diet and cancer is complex. However, there is evidence eating a healthy

# Crisi della medicina deterministica/meccanicistica

1. L'evoluzione della malattia è imprevedibile nel singolo caso
2. Non è quindi possibile sapere se una terapia è stata utile, inutile o dannosa nel singolo caso
3. Non è neppure possibile prevedere gli effetti di una terapia.
4. Non è quindi possibile attribuire al medico meriti o colpe sull'esito di una malattia

# PARADIGMA TERAPEUTICO MODERNO

- La malattia è un processo caotico di estrema complessità a esito imprevedibile (nel singolo caso)
- Non è possibile prevedere l'effetto di una terapia sulla base di considerazioni fisiopatologiche
- Il comportamento delle malattie può essere descritto solo in termini probabilistici

# Comportamento di una malattia

- Questo ~~paziente~~ **SBAGLIATO** ha 3 mesi di vita!
- Corretto: Questo paziente ha
  - Il 50% di probabilità di vivere 3 mesi o meno,
  - il 30% di probabilità di vivere 3-6 mesi,
  - il 10% di vivere 6-12 mesi
  - il 10% di probaiblità di vivere >12 mesi

# Predizioni?

|     | Trattamento A | Trattamento B |                       |
|-----|---------------|---------------|-----------------------|
| 30% | <3 mo.s       | 20%           |                       |
| 20% | 3-6 mo.s      | 30%           | → median surv.= 6 mos |
| 20% | 6-9 mo.s      | 20%           |                       |
| 10% | 9-12 mo.s     | 20%           |                       |
| 10% | 12-24 mo.s    | 10%           |                       |
| 10% | >5 yrs        | 0             |                       |

È la stessa cosa?

# Predizioni?

|     | Trattamento A | Trattamento B |                       |
|-----|---------------|---------------|-----------------------|
| 30% | <3 mo.s       | 0%            |                       |
| 20% | 3-6 mo.s      | 20%           | → median surv.= 6 mos |
| 20% | 6-9 mo.s      | 30%           | → median surv.= 9 mos |
| 10% | 9-12 mo.s     | 40%           |                       |
| 10% | 12-24 mo.s    | 10%           |                       |
| 10% | >5 yrs        | 0             |                       |

Cos' è meglio?

# PARADIGMA TERAPEUTICO MODERNO

- *La malattia è un processo caotico di estrema complessità a esito imprevedibile (nel singolo caso)*
- *Non è possibile prevedere l'effetto di una terapia sulla base di considerazioni fisiopatologiche*
- *Il comportamento delle malattie può essere descritto solo in termini probabilistici*
- L'effetto di un intervento può essere descritto solo in termini probabilistici

# L'effetto di un intervento può essere descritto solo in termini probabilistici

C. mammario operato radicalmente

Su 100 pazienti

Senza ulteriori terapie: 80 guarigioni

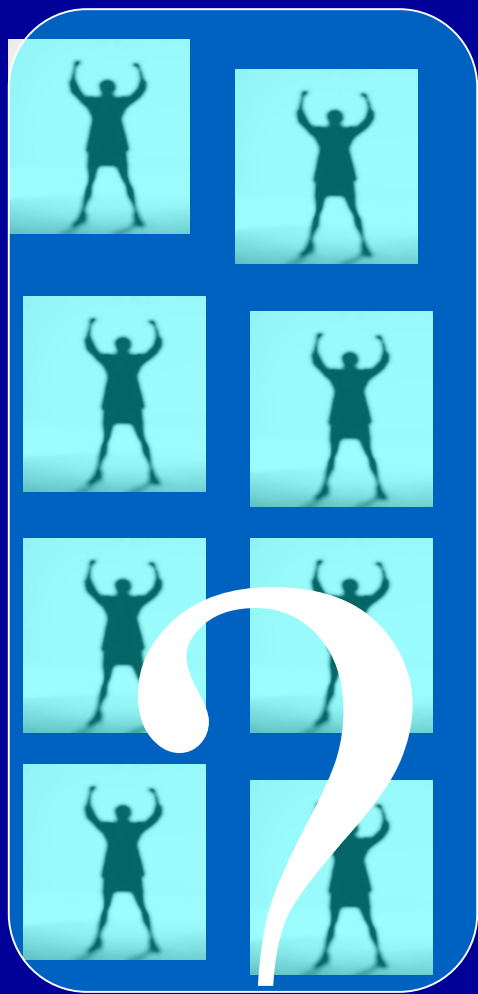
20 decessi

Con chemioterapia postoperatoria: 90 guarigioni

10 decessi

100 tossicità (di cui 1 mortale)





Su 100 pazienti operati di  
tumore solido,  
molti (80%) sono guariti  
definitivamente,  
altri (20%) sono destinati a  
ripresentare la malattia.

Ovviamente non possiamo  
riconoscerli a priori, ma

solo assegnare delle

**PROBABILITÀ**

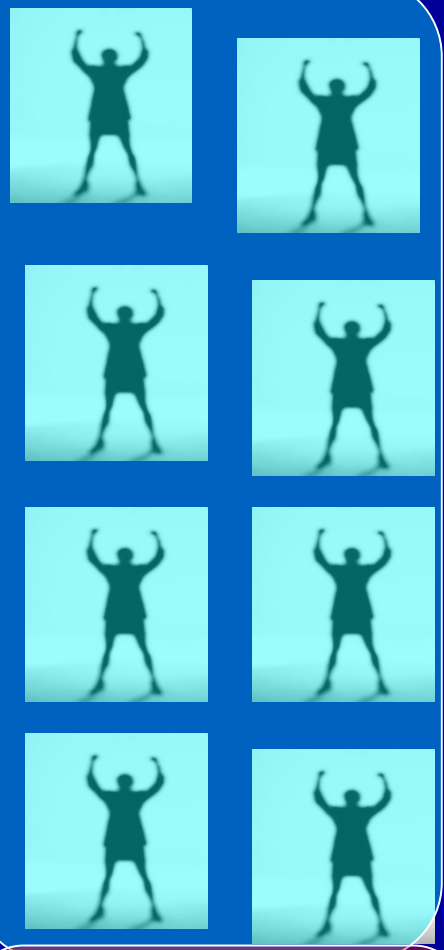


Su 100 pazienti  
trattati, dopo 10  
anni,  
80 erano già  
guariti,

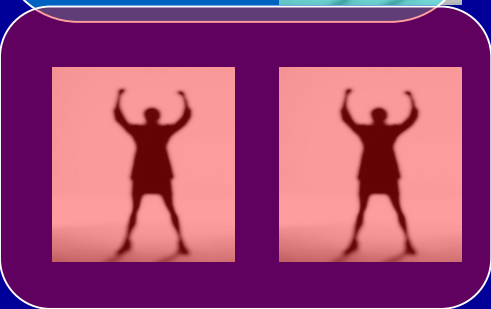
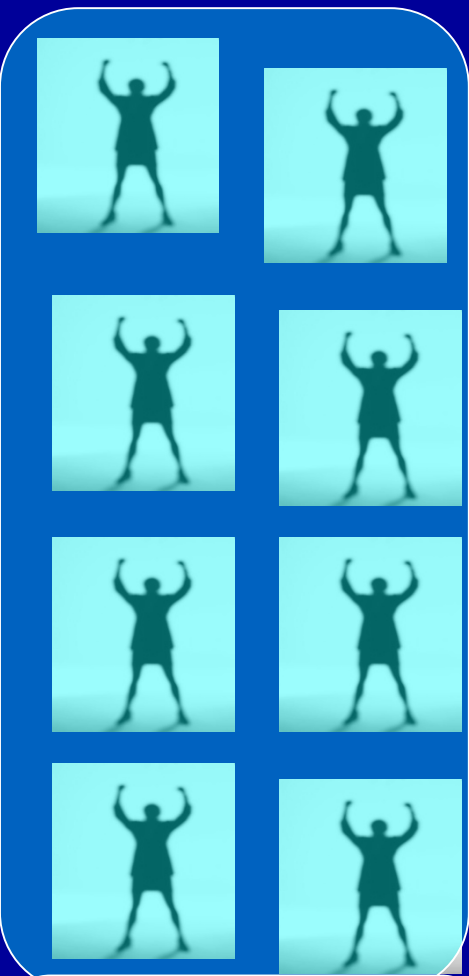


Su 100 pazienti  
trattati, dopo 10  
aa

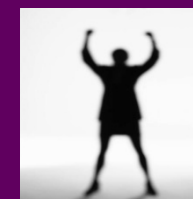
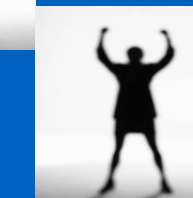
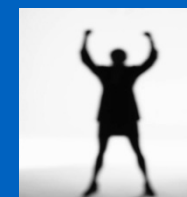
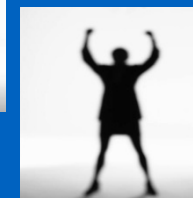
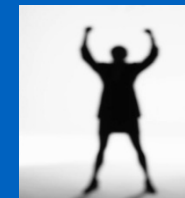
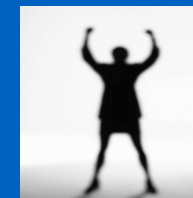
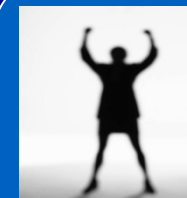
10 sono morti  
nonostante le  
terapie



Su 100 pazienti  
trattati,  
e 10 sono vivi  
per la terapia



Su 100 pazienti  
trattati,  
e 10 sono vivi  
per la terapia.  
QUALI?  
Probabilità di  
beneficio!



# CONSEGUENZE

- In (quasi) nessun caso è possibile sapere se l'esito di una malattia è stato influenzato positivamente (o negativamente) dalla terapia
- La stessa terapia può risultare, in casi simili, utile, inutile o dannosa (ed essere comunque appropriata)

# Conseguenze

4. L'operato di un medico nel singolo caso non può essere valutato in base all'esito

La valutazione dell'operato di un medico deve concentrarsi sugli aspetti procedurali:

- Selezione delle procedure appropriate
- Corretta applicazione di queste procedure

# Procedure appropriate ?

Chi e come stabilisce che cosa è appropriato ?



METODO SCIENTIFICO



La valutazione dell'efficacia di una terapia richiede sperimentazioni formali, basate su principi **statistici**



# APPROCCIO EMPIRICO

OSSERVAZIONE



IPOSTESI

TEORIA DOMINANTE



ESPERIMENTI

# APPROCCIO EMPIRICO

OSSERVAZIONE



IPOSTESI



T. STANDARD

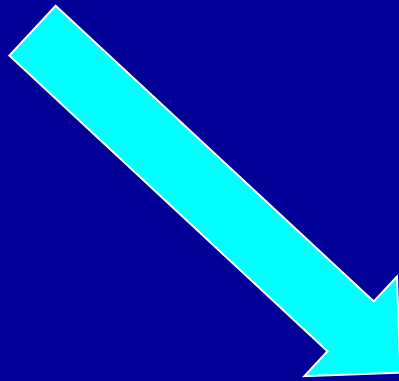


TRIAL CLINICO



# Vecchia Medicina

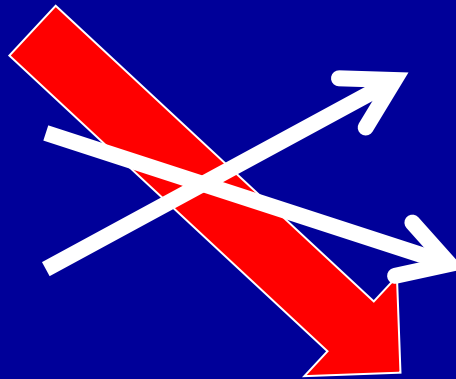
Teoria (Preconcetti, studi preclinici)



Pratica Clinica

# Medicina Moderna

Teoria (Preconcetti, studi preclinici)



Clinical Trial  Pratica clinica

# Medicina Moderna

Nessuna pratica clinica

Senza evidenza sperimentale

- Già disponibile? -> Linee Guida
- Non ancora disponibile? Clinical Trial

# Peculiarità dei clinical trials

1. Resistenze Sociali e Psicologiche
2. Problemi Etici
3. Difficile/impossibile replicare gli esperimenti (e il metodo scientifico?)

# Peculiarità dei clinical trials

## 1. Resistenze Sociali e Psicologiche

Esperimenti sull'uomo?

NIMB!

Big Pharma?

**TRASPARENZA!**

# Peculiarità dei clinical trials

## *1. Resistenze Sociali e Psicologiche*

## 2. Problemi Etici

Ogni nuova terapia, quando provata sull'uomo, è sperimentale

Il problema non è SE, ma COME



# COME?

- Forte Background Scientifico
- Bisogno clinico
- Consenso informato
- Comitato Etico
- Trasparenza
- Metodologia appropriata

# Peculiarità dei clinical trials

1. *Resistenze Sociali e Psicologiche*
2. *Problemi Etici*
3. Difficile/impossibile replicare gli esperimenti (e il metodo scientifico?)

Difficile/impossibile replicare gli  
esperimenti  
Conseguenze

A. Documentazione del Trial (Clinica e amministrativa) accurata, verificabile e controllata – Controlli di qualità - (Good Clinical Practice)

B. Metodologia dei clinical trials

# Metodologia del Trial Clinico

= Valutazione dell'efficacia di un trattamento

- Disegno di studio
  - Studio non controllato
  - Confronto con gruppo di controllo storico
  - Studio Randomizzato
- Efficacia vs attività

# STUDIO NON-CONTROLLATO

- Arruolamento e classificazione gruppo di pazienti
- Predizione esito
- Terapia
- Osservazione risultato
- Confronto con la predizione
- Giudizio di efficacia

# STUDIO NON-CONTROLLATO

Es.1: 100 pz. Con dolori artrosici ricevono il farmaco x

Dopo 1 mese 20 non hanno dolore, 30 hanno meno dolore, 30 hanno lo stesso dolore, e 20 sono peggiorati

Il farmaco è efficace? In quanti pazienti ?

# Group Prediction?

1. **Senso Comune (sbagliato)**: Conoscenza consolidata – TradizionMedica - Post hoc, propter hoc :
  - Il cancro, se non trattato, è una malattia progressiva e tutti i pazienti con cancro sono destinati a morire di cancro FALSO
2. **Regressione Spontanea** (Raffreddore, malattie autoimmuni)
3. **Effetto Placebo** (Dolore, Ipertensione)
4. **Regressione verso la media** (ulcera gastrica, etc.)
5. **HugeGrande variabilità : Sempre**

## Conseguenze

- Non è possibile valutare l'efficacia di una terapia in un gruppo di pazienti sulla base di predizioni sulla sua evoluzione in assenza di terapia
- Per valutare l'efficacia di un trattamento è necessario confrontare il gruppo di pazienti trattato con un altro gruppo 'di controllo' sottoposto a terapia standard o non trattato



**Controlli Storici:** Gruppo di pazienti selezionato in un altro periodo/area trattato con t. standard o non trattato, da utilizzare come confronto per valutare l'efficacia di un trattamento sperimentale

Presupposto: è possibile identificare, in periodi e/o centri diversi, pazienti con prognosi **identica**

**N.B.** La maggior parte dei nuovi trattamenti producono miglioramenti prognostici moderati/modesti (riduzione della mortalità del 10-30%)

# PROBLEMI NELL'UTILIZZO DI GRUPPI DI CONTROLLO 'STORICI'

- Variabilità biologica (c. endometrio, mammario, ictus, ipertensione)
- Criteri di selezione (Centro clinico, periodo, specialisti)
- Terapie di supporto (disponibilità di altri specialisti, compliance trattamento, tossicità etc.)
- Diversa rilevazione delle risposte- Protocolli di follow-up e rilevazione (nuove tecnologie, etc.)
- Stadio della malattia (anticipazione diagnostica, nuove tecnologie)
- Stage Migration (fenomeno di Will Rogers)

# Welcome to the **WILL ROGERS** Home Page



*Will Rogers*  
**1879-1935**



*Howdy!*

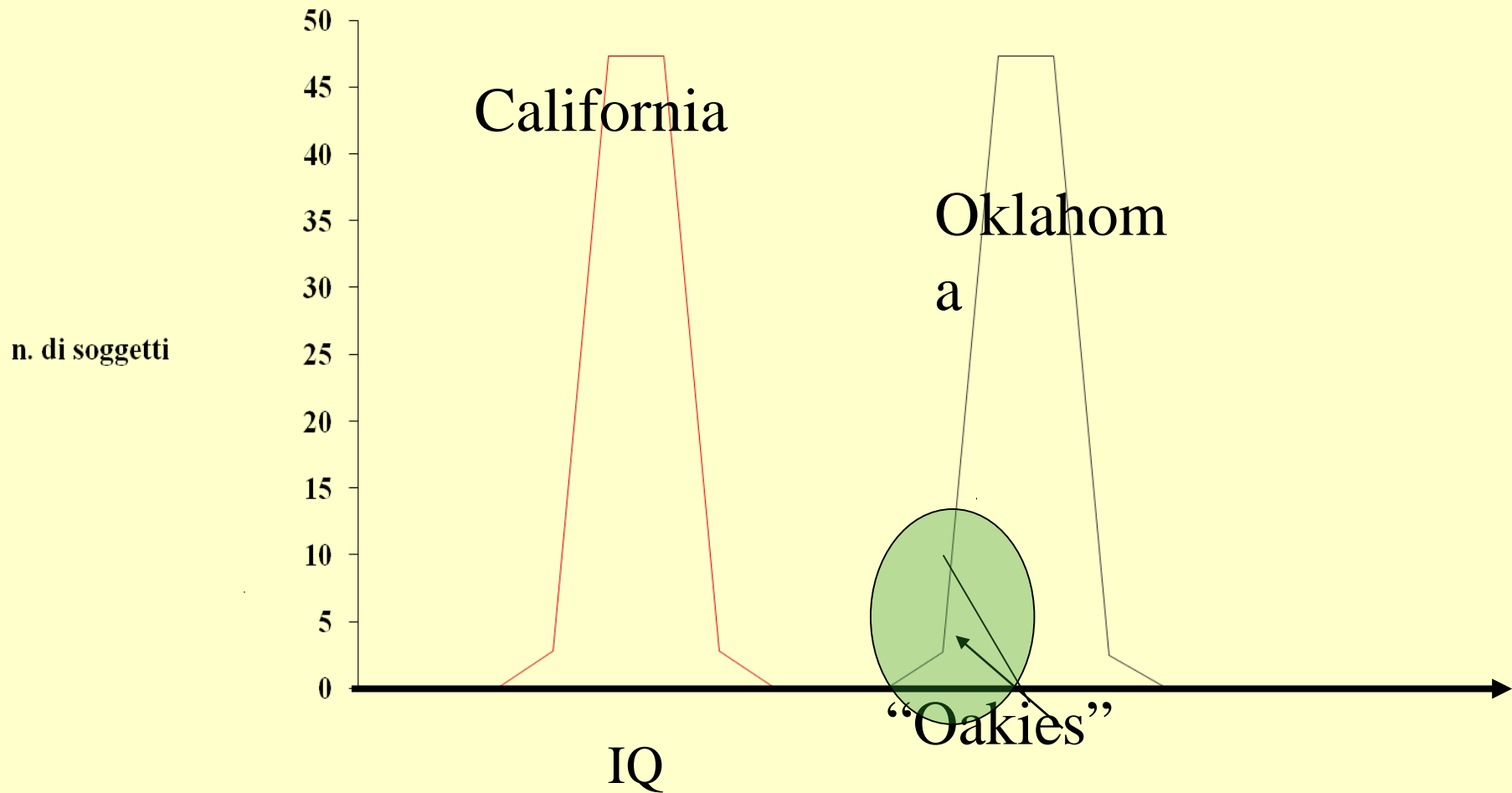
- American-Cowboy Humorist •
- Part-Cherokee Indian •
- Trick Roper •
- Ziegfeld Follies Star •
- Radio Commentator •
- Star of 71 Motion Pictures •
- Syndicated Newspaper Columnist •
- Author •
- Philosopher •
- Philanthropist •

<http://www.brainyquote.com/quotes/authors/w/a132248.html>

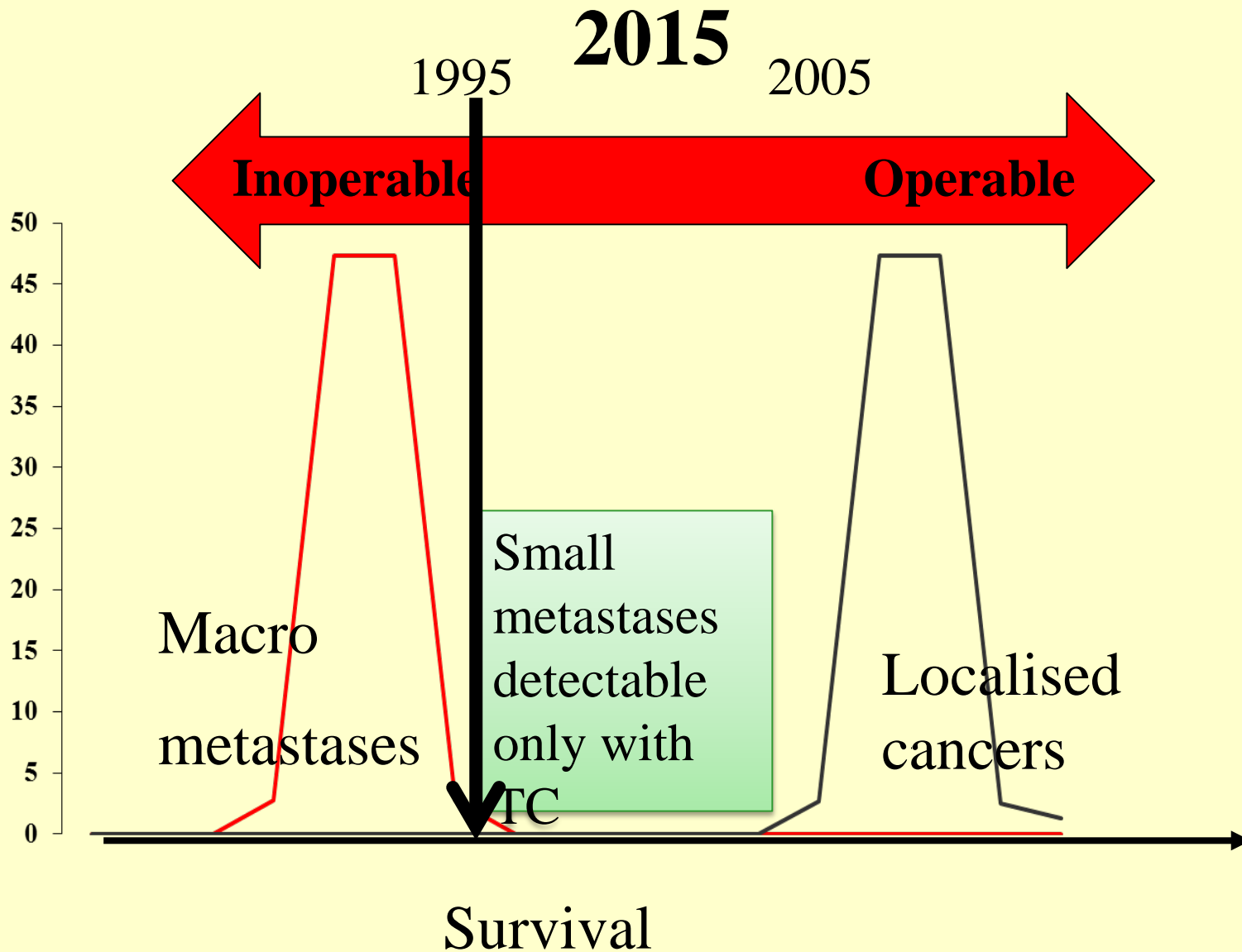
- **Why don't they pass a constitutional amendment prohibiting anybody from learning anything? If it works as well as prohibition did, in five years Americans would be the smartest race of people on Earth.**
- **An ignorant person is one who doesn't know what you have just found out.**
- **We can't all be heroes because someone has to sit on the curb and clap as they go by.**

**When the Oakies left Oklahoma and moved to California, it raised the I.Q. of both states.**

# Will Roger phenomenon



# Prognosis of breast cancer in 1995 and 2015



# Dimostrazioni del fenomeno di Will Rogers

1985: Carcinoma polmonare

2005: C. prostatico (Gleason Score)

2008 : Sclerosi Multipla ( MRI)

# Will Rogers Phenomenon - (PUBMED)

## A. Oncology

- a. Prostate cancer (Gleason score)
- b. Bladder Cancer (histop.processing of cystectomy specim.)
- c. Colon Cancer (n. of removed nodes)
- d. Non-Small cell lung cancer (PET vs Xray)Small-cell lung cancer (Brain metastases: MRI vs TC)
- e. Laryngeal cancer ( Pretreatment CT)
- f. Gastric cancer (New TNM)
- g. Leukemia (cutpoints of blood values)

## B. Neurology (Multiple sclerosis (New MRI criteria)

## C. Others (Health care plans (switch from indemnity to HM plans))



# Controlli storici

- Non è possibile identificare in periodi e/o centri diversi pazienti a prognosi identica
- I motivi della variabilità prognostica sono innumerevoli, di difficile identificazione e non quantificabili
- La prognosi dei pazienti migliora continuamente, a prescindere dai miglioramenti terapeutici
- Le prove di questo errore sono talmente forti e numerose da precludere l'utilizzo dei controlli storici, SE NON IN PRESENZA DI MUTAMENTI PROGNOSTICI *IMMEDIATI E RADICALI*

# Predizione a livello di gruppo?

- In certi casi, l'esito è (quasi) invariabilmente sfavorevole (es. SLA o lesioni spinali)
- In questi casi, osservazioni ripetute di casi di drammatico miglioramento possono indurre ad accettare l'efficacia del trattamento senza un gruppo di controllo parallelo
- In tutti gli altri casi, la valutazione dell'efficacia di un trattamento richiede uno studio controllato a gruppi paralleli

# LO STUDIO CLINICO CONTROLLATO



# Assegnazione del trattamento

- Decisione del medico ?
  - Età sesso, etc
  - Condizioni cliniche
  - Stato sociale
- Scelta del paziente ?
- Gruppo A e Gruppo B simili ? Impossibile
- A casaccio ?
- A caso! Possibilità di utilizzare la statistica!

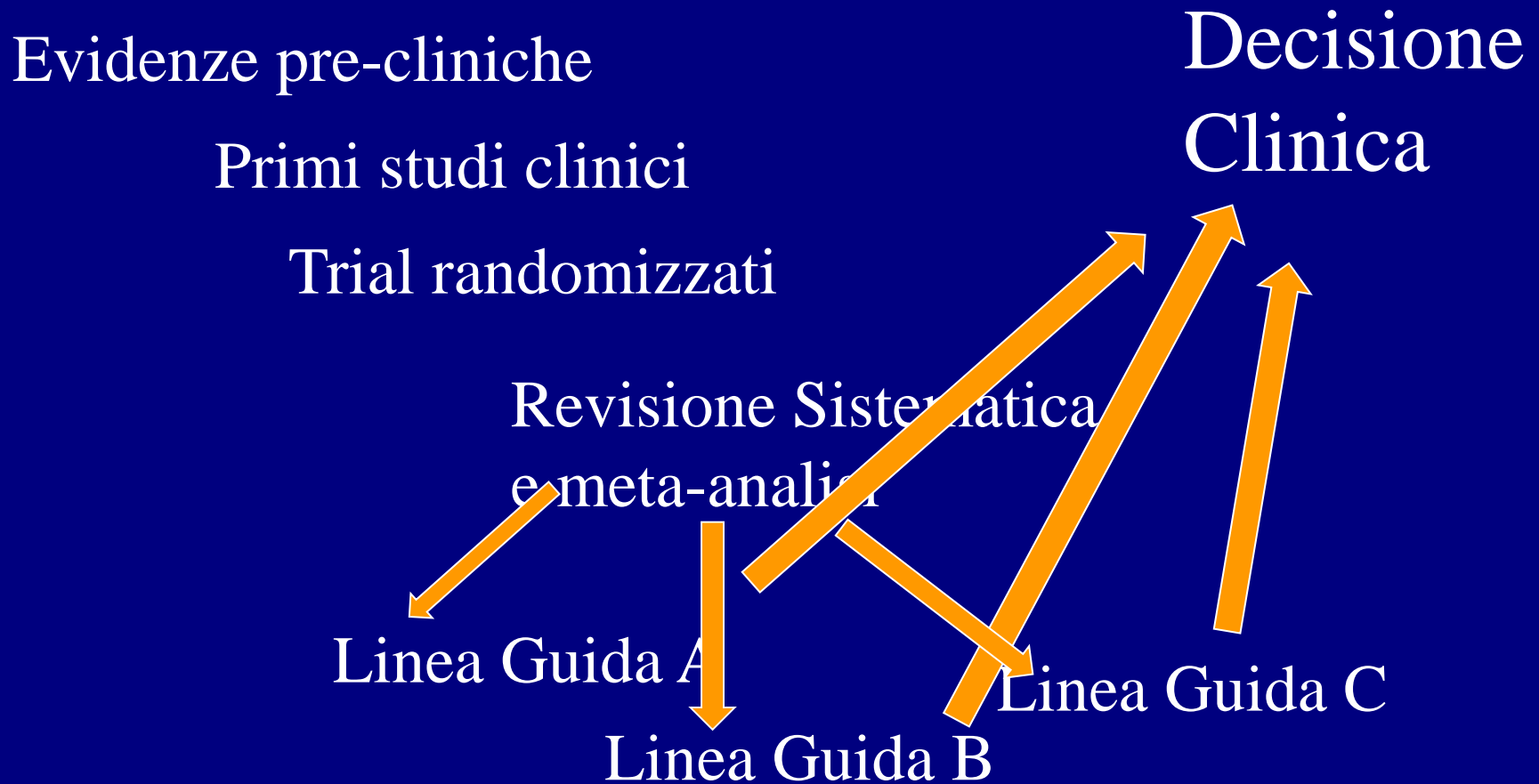
# LO STUDIO CLINICO CONTROLLATO RANDOMIZZATO



# LO STUDIO CLINICO CONTROLLATO RANDOMIZZATO

- Requisiti Principali
  - Identificazione scopo primario
  - Assegnazione dei trattamenti casuale e imprevedibile
  - Rilevazione dell'esito mascherata
  - Analisi Intention to treat
  - PIANO STATISTICO

# Costruzione delle conoscenze e decisione clinica



# Fondamenti del contratto terapeutico tradizionale

~~*Il medico decide in*~~

~~“SCIENZA E COSCIENZA”~~



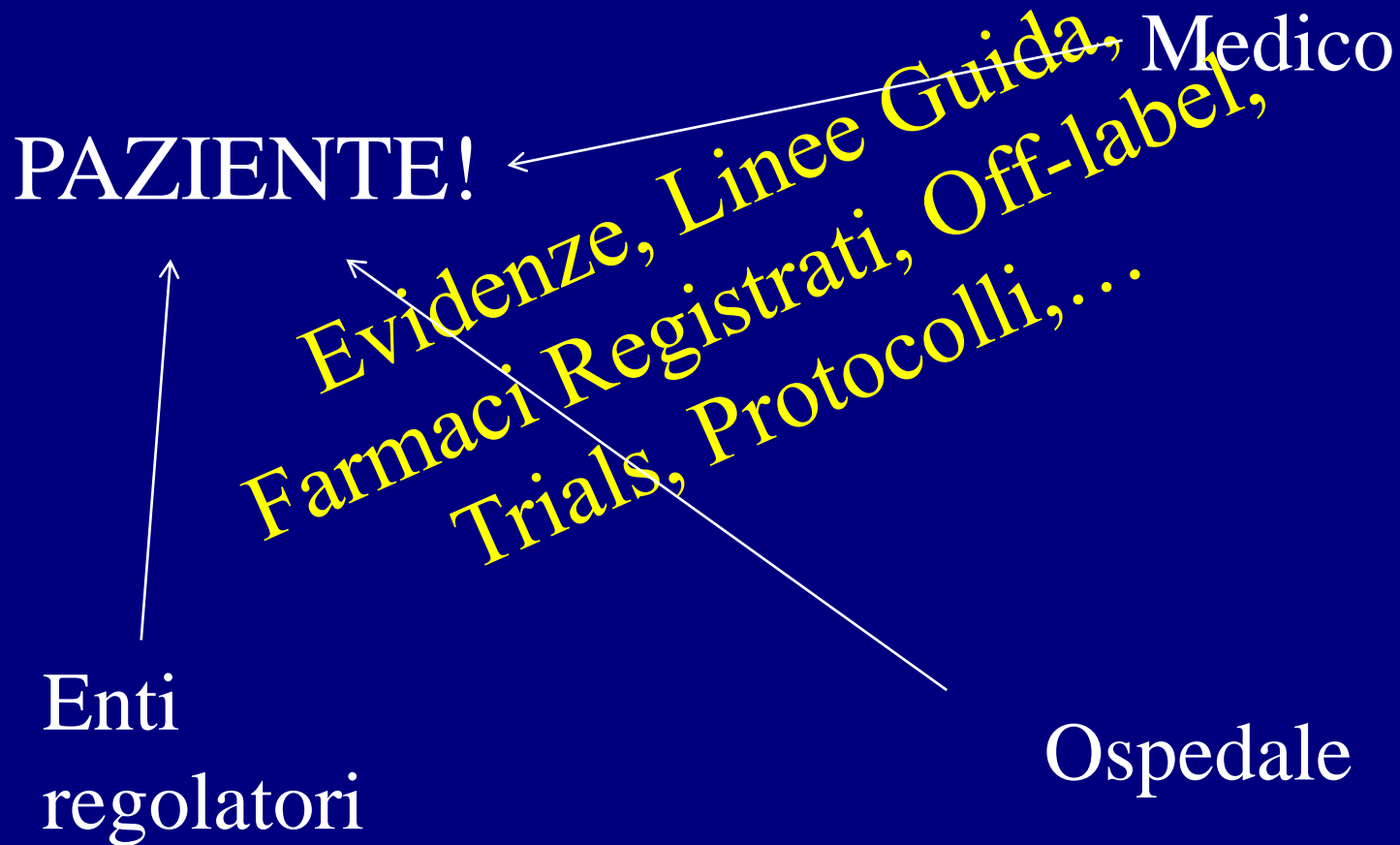
# Chi decide?

La moderna bioetica occidentale unanimemente considera il paziente l'unico proprietario delle informazioni che lo riguardano e l'unico con il diritto di prendere decisioni cliniche

Ha quindi diritto a un'informazione completa

Oggi, la maggior parte delle decisioni cliniche viene scelta in base a considerazioni statistiche

# Decisione Clinica?



Partendo da queste considerazioni, a far data dal 1/1/2018, presso l'IRCSS AUO San Martino – IST, per garantire una chiara e corretta informazione, tutti i pazienti candidati neoplastici dovranno avere un colloquio con un medico con adeguata preparazione in biostatistica che li aiuterà nel processo di comprensione e decisione terapeutica

In previsione di questo cambiamento radicale nel processo di informazione dei pazienti, è stata avviata una sperimentazione con alcuni colloqui pilota

Quella che segue è la trascrizione di alcuni momenti di uno di questi colloqui

# Colloquio con il paziente XYZ, affetto da un tumore solido metastatico

Medico: ‘Nel suo caso, la prima cosa da chiarire è che lei ha diritto a un’informazione CHIARA ed esaustiva su tutti gli aspetti della sua patologia e su tutte le terapie disponibili’

*Paziente: ‘Veramente io volevo sapere cosa mi aspetta e cosa mi farete*

Medico: ‘Esatto, questo è lo scopo di questo colloquio’

# Diagnosi

Medico: ‘Iniziamo dalla diagnosi. Lei è affetto da una neoformazione adenocarcinomatosa prostatica, accompagnata verosimilmente da secondarietà a livello scheletrico

*Paziente: ‘Scusi, ma non ho un cancro alla prostata con metastasi alle ossa?’*

Medico: ‘Beh, è un altro modo per dire la stessa cosa.....

# Diagnosi

*Paziente: E perché dite verosimilmente? Non siete sicuri?*

Medico: ‘Sa, la biopsia prostatica ha fornito una conferma istologica, della presenza di cellule neoplastiche ma la biopsia su una delle lesioni ossee è negativa. In una situazione di questo tipo, il valore predittivo della TAC, che suggerisce lesioni neoplastiche, è sicuramente maggiore del 90%

*Paziente: ‘Valore predittivo? Cosa fate, adesso, le predizioni?*

# Diagnosi

Medico: ‘Il valore predittivo è una probabilità di tipo Bayesiano, che dipende dalla probabilità a priori e dalla sensibilità e specificità del test: rappresenta la probabilità che il test, in questo caso la TAC, dica il vero’

*Paziente: ‘Perché, a volte racconta delle micce?’*

Medico: ‘Be sì tutti gli esami sbagliano, con una certa frequenza, indicata appunto dalla sensibilità e dalla specificità del test

*Paziente: ‘Andiamo bene!’*



# Diagnosi

Medico: ‘A questo punto abbiamo eseguito l’approfondimento con PET, che però non è risultata dirimente, per cui la probabilità che lesioni ossee siano di tipo metastatico resta invariata.’

*Paziente: ‘Tutto questo parlare di probabilità mi innervosisce. Ma cosa facciamo, giochiamo al totocalcio?’*

# Terapia

Medico: Adesso parliamo di terapie. È stato di recente pubblicato uno studio randomizzato...

*Paziente: 'Randomizzato?'*

Certo, vale a dire uno studio nel quale i trattamenti sono assegnati a caso...

*A CASO???* *Ma sta scherzando?*

# Terapia

No, è vero, lo studio randomizzato in doppio cieco ....

*IN DOPPIO CIECO? Ma guardi che io ci vedo benissimo (per ora)*

Mi lasci finire, lo studio randomizzato in doppio cieco è l'unico che garantisce la validità dei risultati di uno studio che valuta un nuovo trattamento...

*Sarà!?!*

# Terapia

Lo studio randomizzato ha dimostrato che il farmaco X, si è dimostrato efficace in pazienti con la sua malattia!

*Paziente: 'Cosa vuol dire? Che mi farà guarire?'*

No, questo oggi non possiamo dirlo

*Allora mi farà vivere meglio e più a lungo?*

# Terapia

Be', in realtà è stato dimostrato solo un incremento significativo della sopravvivenza libera da progressione, vale a dire del tempo in cui la sua malattia appare sotto controllo

*Incomincio a capire: un aumento della durata del controllo della malattia vuol dire che vivrò più a lungo, «significativo» vorrà dire che l'aumento è rilevante*

# Terapia ed endpoint surrogato

Non è proprio così: non si è riusciti a dimostrare che l'aumento in tempo a progressione si traduce in un effetto sulla durata della vita, perché ci sono tutte le terapie dopo la progressione che confondono i risultati...

*... ma di cosa sta parlando?*

# Terapia ed endpoint surrogato

A essere sinceri, l'effetto sulla sopravvivenza pensiamo che si sia, ma che non l'abbiamo visto per il cross-over: molti pazienti del braccio di controllo hanno ricevuto il farmaco che le proponiamo dopo la progressione ...

*... e perché glielo avete dato?*

...per motivi etici...

*Ma quali motivi etici, se non sapevate se allunga la sopravvivenza?*

# Terapia ed endpoint surrogato

*Mi faccia capire...*

*Lei mi sta proponendo una terapia che non sa se mi farà stare meglio, non sa se mi allungherà la vita, e, nel caso, di quanto, solo perché c'è una buona probabilità che ritardi il momento in cui dovrò cambiarla?*

*E mi sta dicendo che non fa nessuna differenza se la uso prima o dopo la «progressione»?*



# I Messaggio

Se utilizzo un endpoint surrogato (es. PFS)

- deve essere validato
- deve permettermi di stimare l'effetto sull'endpoint vero
- devo avere dei buoni motivi!

# Perché gli studi non misurano l'effetto delle terapie sulla sopravvivenza?

- Durata dello studio
- Trattamenti a progressione/recidiva
- Scarsa specificità (morti non correlate)

# Endpoints Surrogati in oncologia

- Relapse-Free Survival, Disease-Free Survival nella malattia operata
- Progression-Free Survival nella malattia metastatica

# Critiche all'uso della sopravvivenza globale nei trials nella malattia operata

- Aumento Durata studio
- Anni
- Trattamenti progressione /ricidiva
- Possono essere efficaci (Cross-over)
- Morti non correlate
- Possono diventare rilevanti

*Giustificate*

# Critiche all'uso della sopravvivenza globale nei trials nella malattia avanzata

- Aumento  
Durata studio
- Trattamenti  
progressione  
/recidiva
- Morti non  
correlate
- Trascurabile
- Poco efficaci
- Trascurabili

*Ingiustificate*

# Critiche all'uso della sopravvivenza globale nei trials nella malattia avanzata

- Aumento  
Durata studio
- Trascurabile

## Ma il cross-over?

- Trattamenti  
progressione  
/ricidiva
- Poco efficaci
- Morti non  
correlate
- Trascurabili

# Motivazioni del cross-over

- Scientifiche? Evidentemente NO
- Psicologiche? (pazienti adeguatamente informati sulle possibilità di guarigione?)
- Etiche? (solo se il farmaco è di efficacia dimostrata in II linea. Ma allora il quesito clinico diventa: meglio utilizzarlo prima o dopo P? -> OS)

# Motivazioni del cross-over

Strategiche?



# Motivi reali

- Con il cross-over a progressione dei pazienti dal trattamento di controllo a quello sperimentale, si giustifica l'impiego di endpoint surrogati (il PFS)
- Il PFS garantisce vantaggi decisivi per la registrazione di un farmaco

# Perché è così vantaggioso utilizzare endpoints surrogati ?

- Per abbreviare il tempo alle analisi ad interim e finale (più eventi)
- **Effetto più forte!** soprattutto nel periodo iniziale del follow-up - Maggiore potenza e 'rilevanza clinica'

# Endpoints surrogati e diluizione

Gli effetti di un trattamento su un endpoint surrogato VALIDO, per motivi aritmetici, sono SEMPRE maggiori di quelli sull'effetto surrogato 'vero'

# Diluizione

Ipotesi:

1. Risposta raddoppia % guarigioni (da 20% a 40%)
2. Se la terapia Sperimentale raddoppia % di risposte rispetto allo standard (da 30 a 60%) qual'è l'effetto sulla % di guarigioni ?

MCRC

Standard  
100 pz

New Th.  
100 pz

Responders  
30 pz

Non-resp  
70 pz

Responders  
60 pz

Non Resp  
40 pz

MCRC

Standard  
100 pz

New Th.  
100 pz

Responder  
30 pz

Non-resp  
70 pz

Responders  
60 pz

Non Resp  
40 pz

Cured  
12 (40%)

Cured  
14 (20%)

Cured  
24 (40%)

Cured  
8 (20%)

Total Cured  
26

Total Cured  
32



# Diluizione

Ipotesi:

Risposta raddoppia % guarigioni (da 20 a 40%)

A raddoppia % risposte rispetto a C (da 30 a 60%)

Trattamento C. 26% di guarigioni

Trattamento A. 32% di guarigioni

# Diluizione

N. di pz che è necessario inserire in studio per valutare con potenza=80% se il trattamento sperimentale porta

- da 30% a 60% la % di risposte: = 100 pz

- da 26% a 32% la % di guarigioni: = 1860 pz

Impatto psicologico su clinici e pazienti!



# I Messaggio

Se utilizzo un endpoint surrogato,

- deve essere validato      **No!**
- deve permettermi di stimare l'effetto  
sull'endpoint vero      **No!**
- devo avere dei buoni motivi!      **NO!**

# Colloquio con il paziente XYZ

D'accordo, lasciamo perdere il tempo a progressione e concentriamoci sulla sopravvivenza. Ci sarebbe un secondo farmaco per il quale si è riusciti a dimostrare un aumento significativo in sopravvivenza...

*... di nuovo questa parola, «significativo» vuol dire forte, importante....?*

# Signficatività Statistica

...a dire il vero «significativo» vuol dire che è poco probabile che questo aumento sia dovuto al caso...

*... ma sta scherzando? Dovuto al caso? Ma me lo auguro! Ma invece mi dica cosa fa realmente questo trattamento!*

# Il messaggio

- La «significatività statistica» ha finalità scientifiche (dimostrazione di un'ipotesi, il farmaco farà «qualcosa»)
- Non ha NESSUN interesse clinico (dice se, non quanto, serve)
- Di solito questo si sa già prima del trial di efficacia (studi di fase II, in altre patologie)
- Aumentando il n. pazienti, la significatività si ottiene sempre
- Il trial dovrebbe dirci QUANTO serve

# Colloquio con il paziente XYZ

Allora parliamo dei vantaggi. E questo, mi scusi, è il mio forte! Quando il trial che ne ha dimostrato l'efficacia è stato analizzato con il modello di Cox, questo farmaco era associato con un Hazard Ratio di sopravvivenza di 0,53!

...?

...?

...*Scusi?*

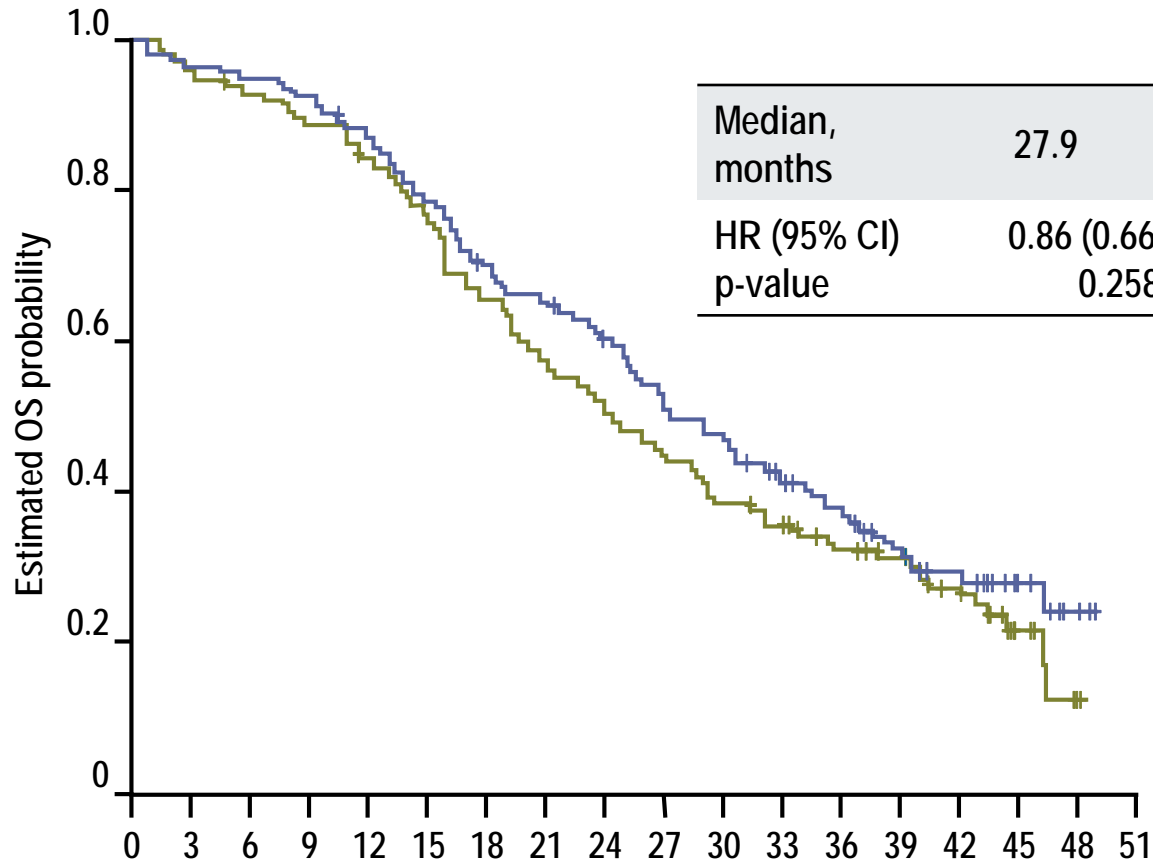
# Colloquio con il paziente XYZ

Cercherò di essere più chiaro. L'analisi statistica più semplice per valutare l'effetto di un trattamento sulla sopravvivenza usa le curve di sopravvivenza, dette di Kaplan Meier dal nome degli statistici che le hanno inventate...

*Due tedeschi?*

In questa figura lei vede le curve dei pazienti trattati e non trattati

# SORPAVVIVENZA



No. at risk:

Time (months)

Afatinib 160 156 153 148 139 125 111 104 94 81 74 61 50 36 30 12 2 0

Gefitinib 159 153 148 142 133 119 105 90 80 71 62 56 48 44 27 7 0 0

# Colloquio con il paziente XYZ

*Io veramente non in queste righe ci capisco niente...*

...nel nostro caso però è stato utilizzato un modello statistico più complesso, il modello di Cox ...

*...questo deve essere un polacco...*

Che permette di stimare lo Hazard Ratio di sopravvivenza...



# Colloquio con il paziente XYZ

*Scusi?*

L'hazard al tempo  $t$  è la derivata negativa  
della curva di sopravvivenza cumulativa al  
tempo  $t$ ...

*...???*

che può essere definito anche come una  
velocità di trasformazione

*...mi devo trasformare?...*

# Colloquio con il paziente XYZ

Per dirlo in termini più semplici, un Hazard Ratio di sopravvivenza di 0,53 significa che nei pazienti trattati il tasso di mortalità si riduce del 47%!

*Adesso ho capito!*

*Il mio rischio di morte si dimezza, o perlomeno, in media, la mia attesa di vita raddoppia. Non è così?*

# Colloquio con il paziente XYZ

Non proprio: in realtà la mediana di sopravvivenza, cioè il tempo a cui era ancora vivo il 50% dei soggetti, in quello studio è aumentato di solo tre mesi,

*E allora cosa cavolo significa questo  
Asar Rascio?*

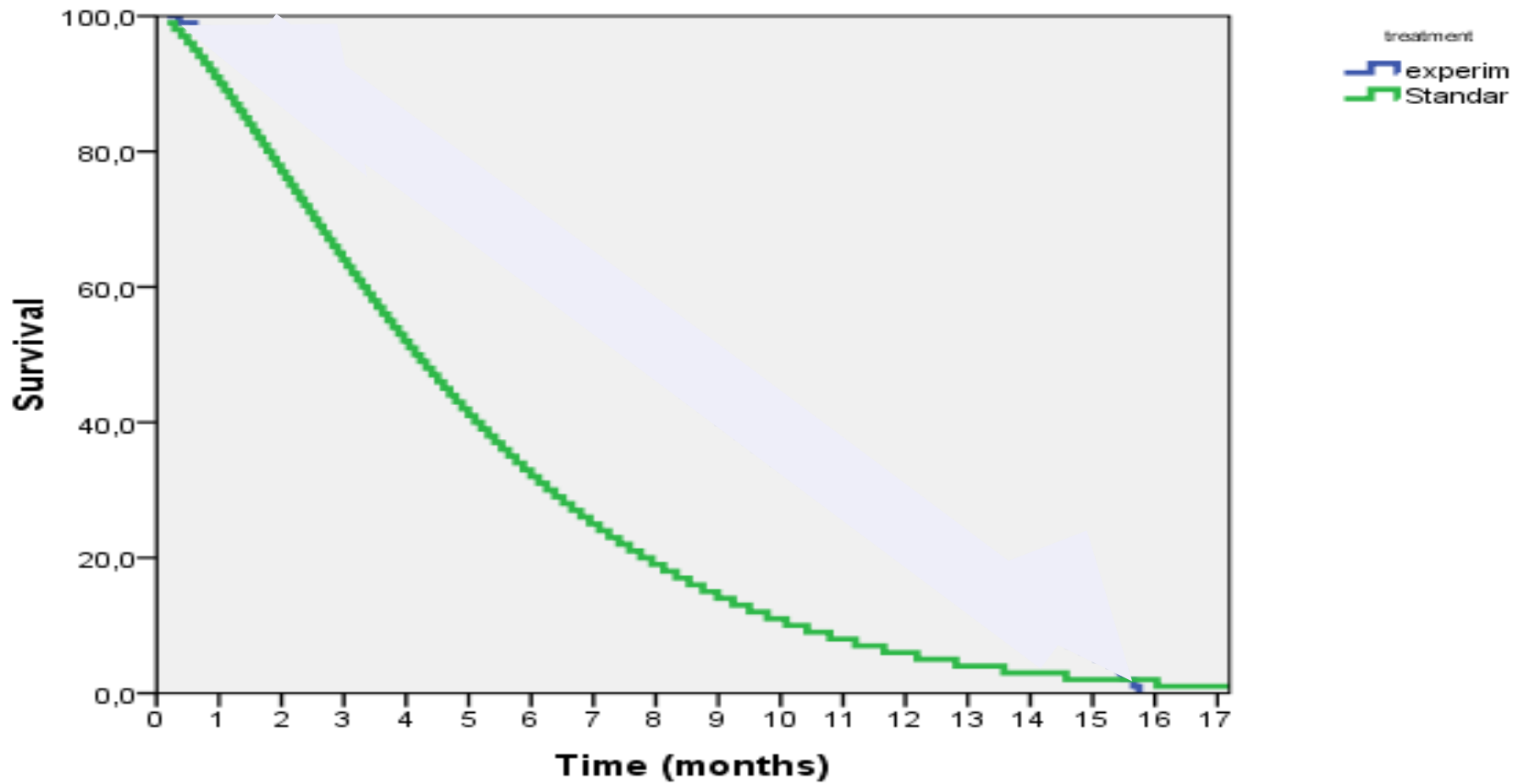
# III messaggio

Nei tumori solidi in stadio avanzato, l'Hazard Ratio **non significa niente**.

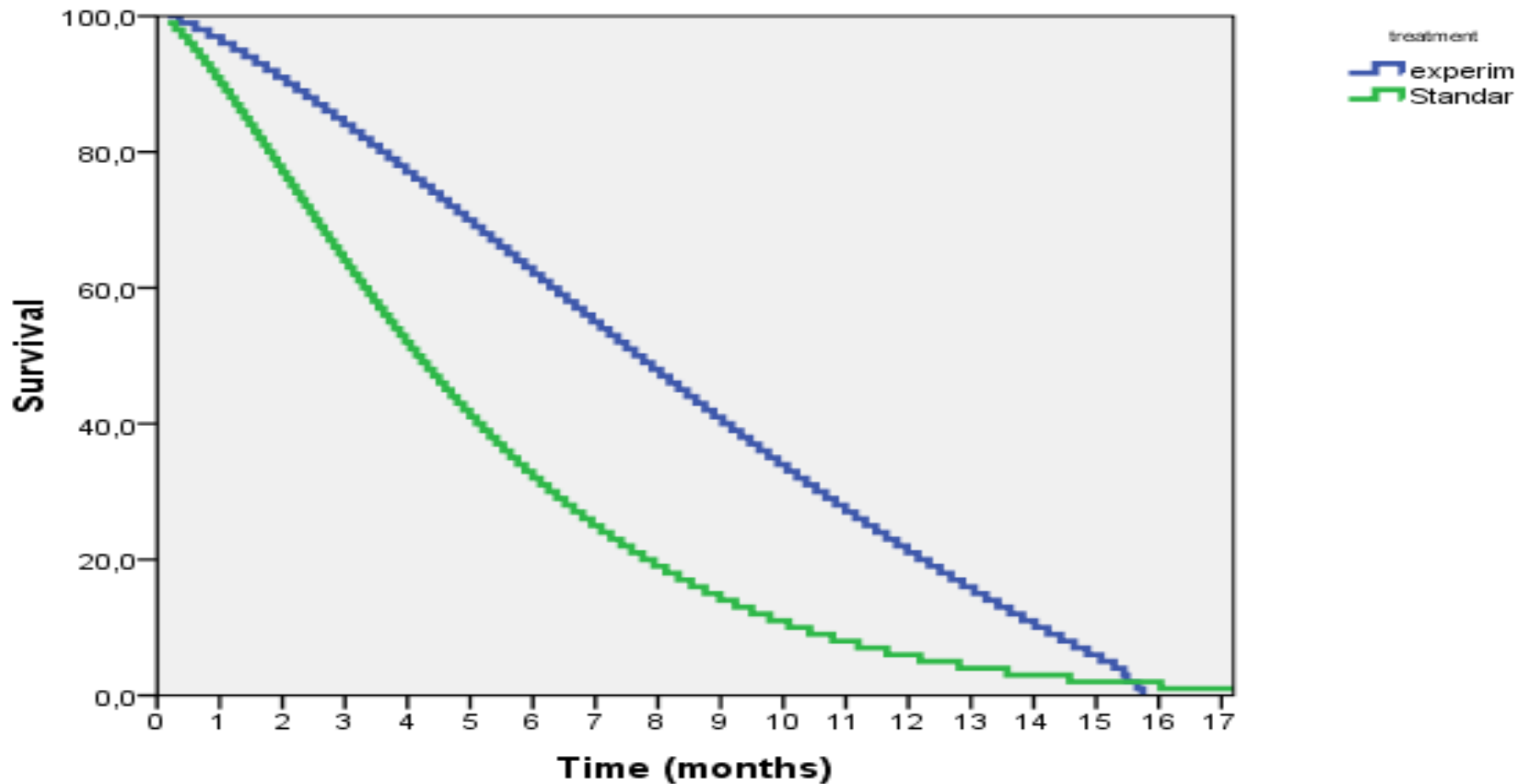
Non si dovrebbe usare per descrivere l'efficacia di un trattamento

Perché?

# Situazione tipica



# Situazione tipica



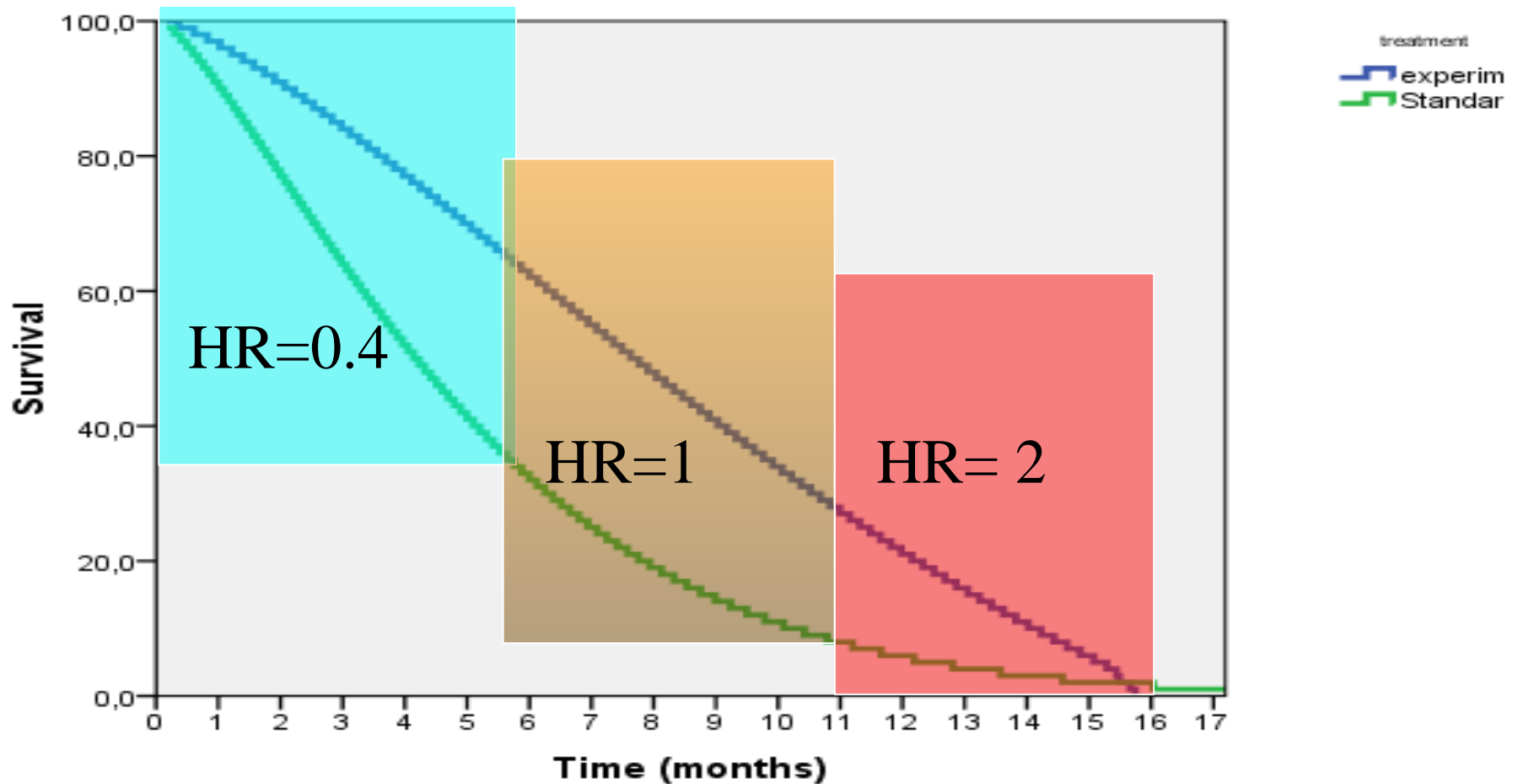
# Hazard Ratio

Hazard Ratio globale = Media dei rapporti tra i rischi di morte nei due gruppi, calcolati in ogni momento dello studio.

Se Hazard Ratio non costante,

- la media può essere sbagliata aritmeticamente

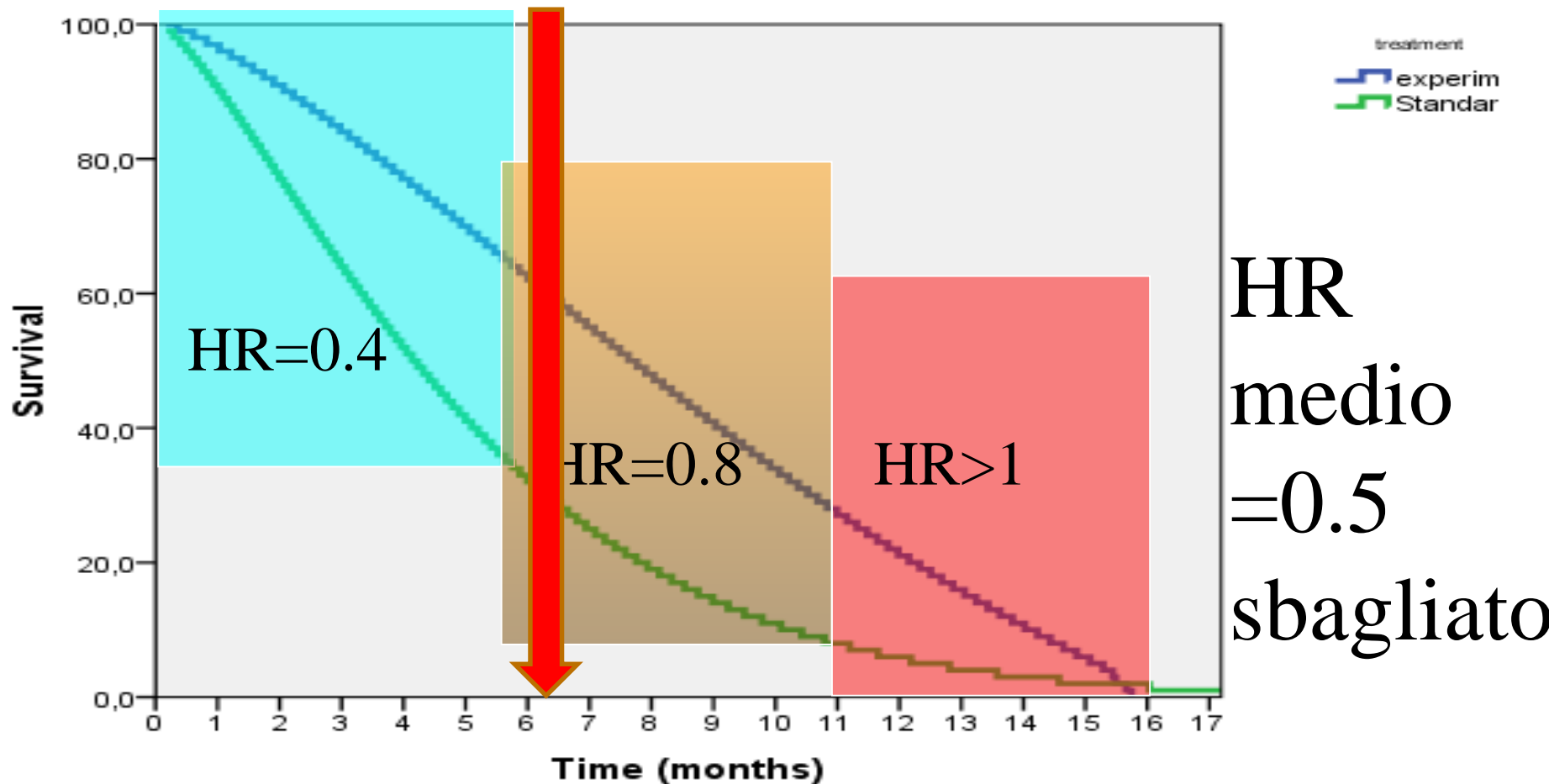
# HR not constant



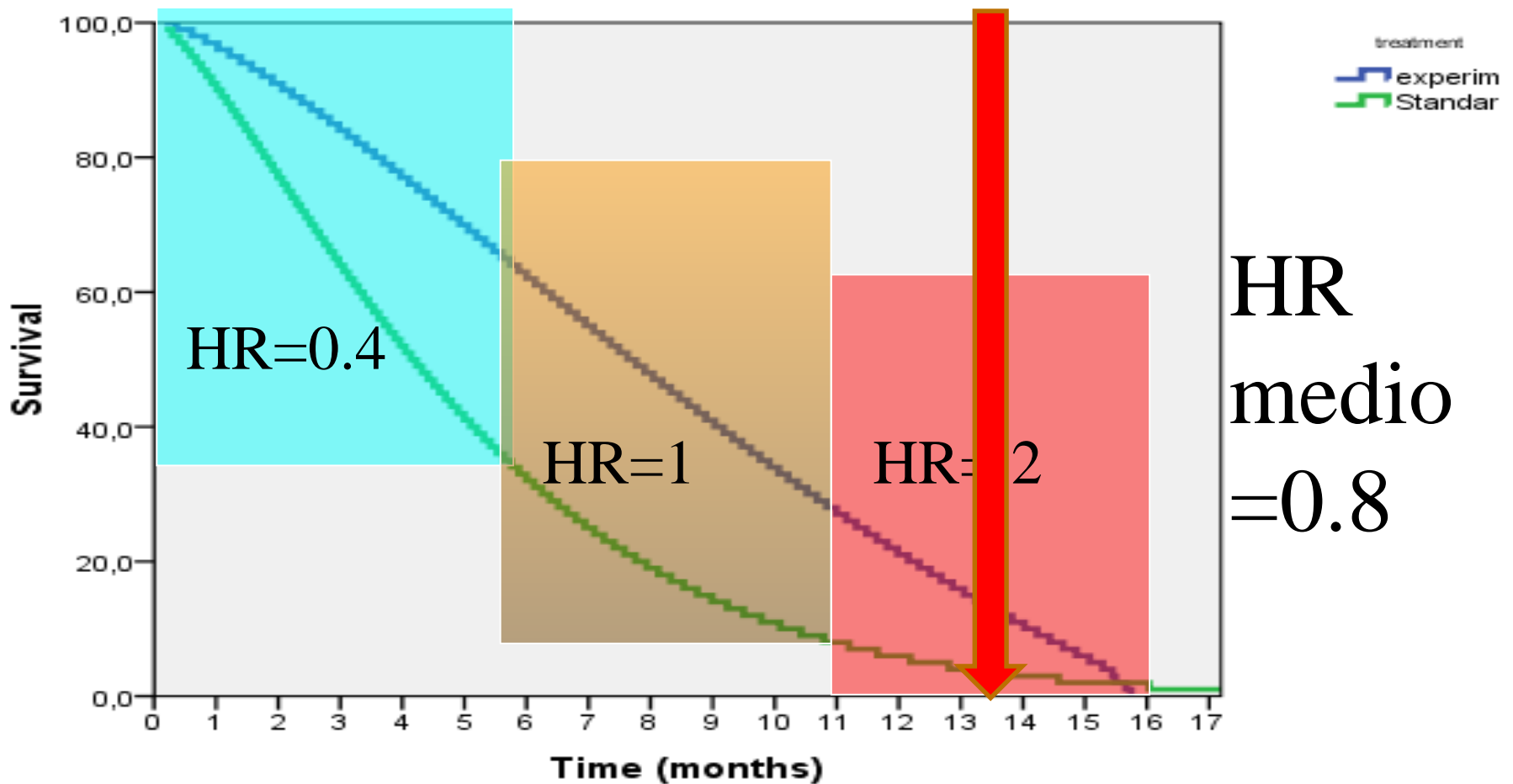


# Se interim analysis, HR sovrastimato

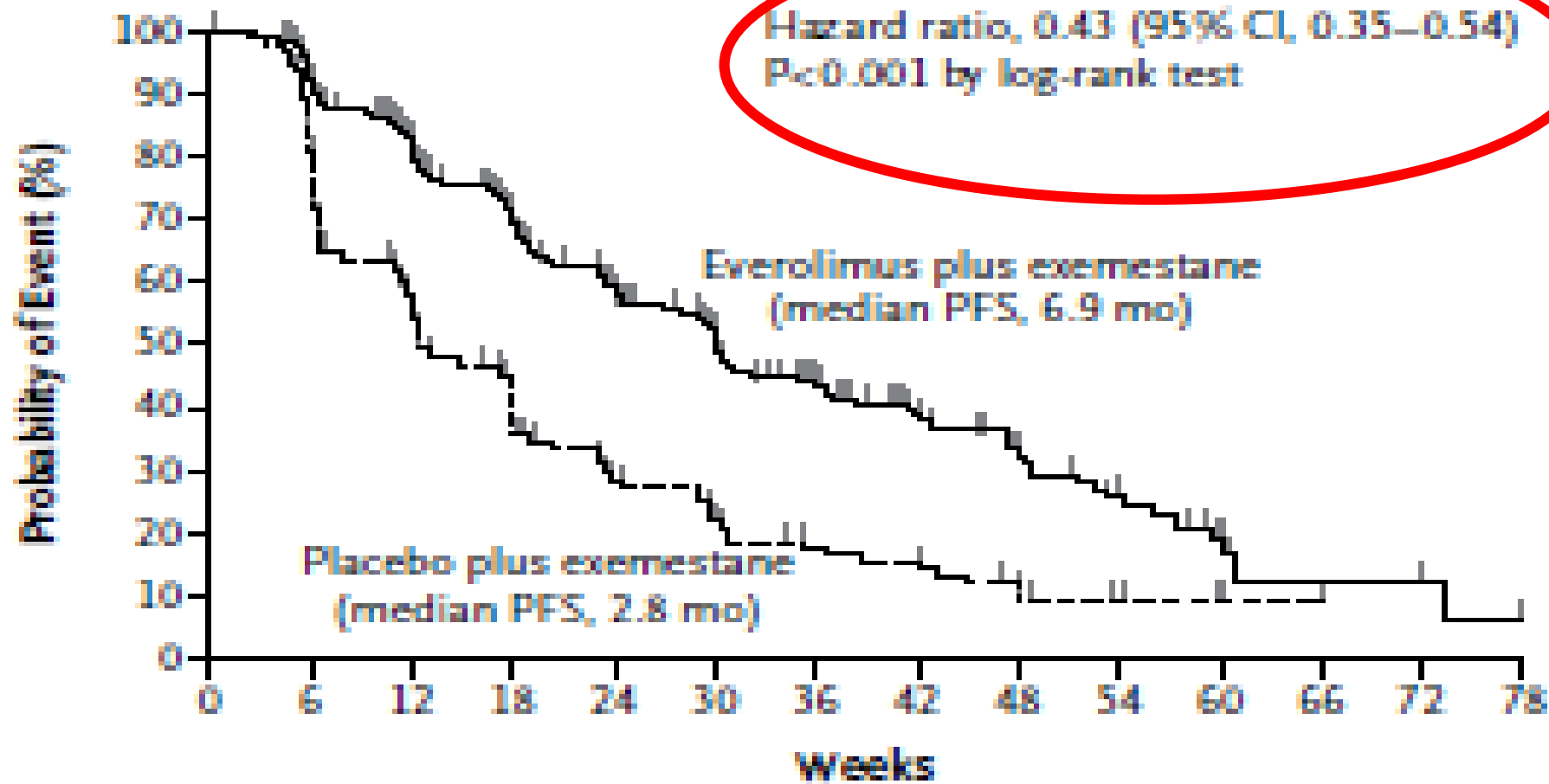
Interim analysis



# HR not constant



## Local Assessment

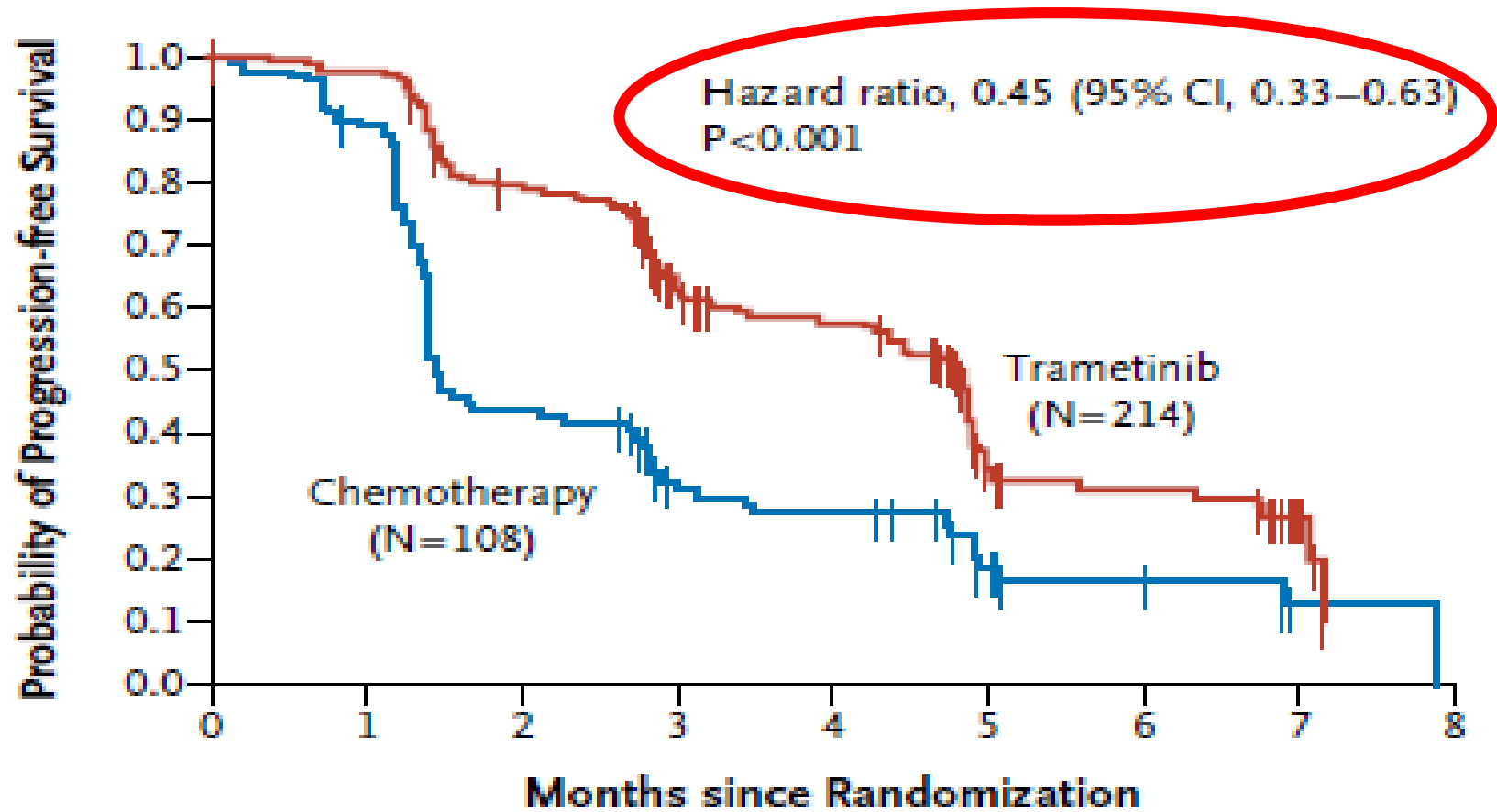


## No. at Risk

|            |     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |   |   |   |   |
|------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|---|---|---|---|
| Everolimus | 485 | 398 | 294 | 212 | 144 | 108 | 75 | 51 | 34 | 18 | 8 | 3 | 3 | 0 |
| Placebo    | 239 | 177 | 109 | 70  | 36  | 26  | 16 | 14 | 9  | 4  | 3 | 1 | 0 | 0 |

Breast c.

# A Progression-free Survival



## No. at Risk

|              |     |     |     |     |    |    |    |   |   |   |
|--------------|-----|-----|-----|-----|----|----|----|---|---|---|
| Chemotherapy | 108 | 87  | 43  | 24  | 21 | 10 | 6  | 1 | 0 | 0 |
| Trametinib   | 214 | 205 | 163 | 100 | 88 | 28 | 22 | 5 | 0 | 0 |

# Advanced Melanoma

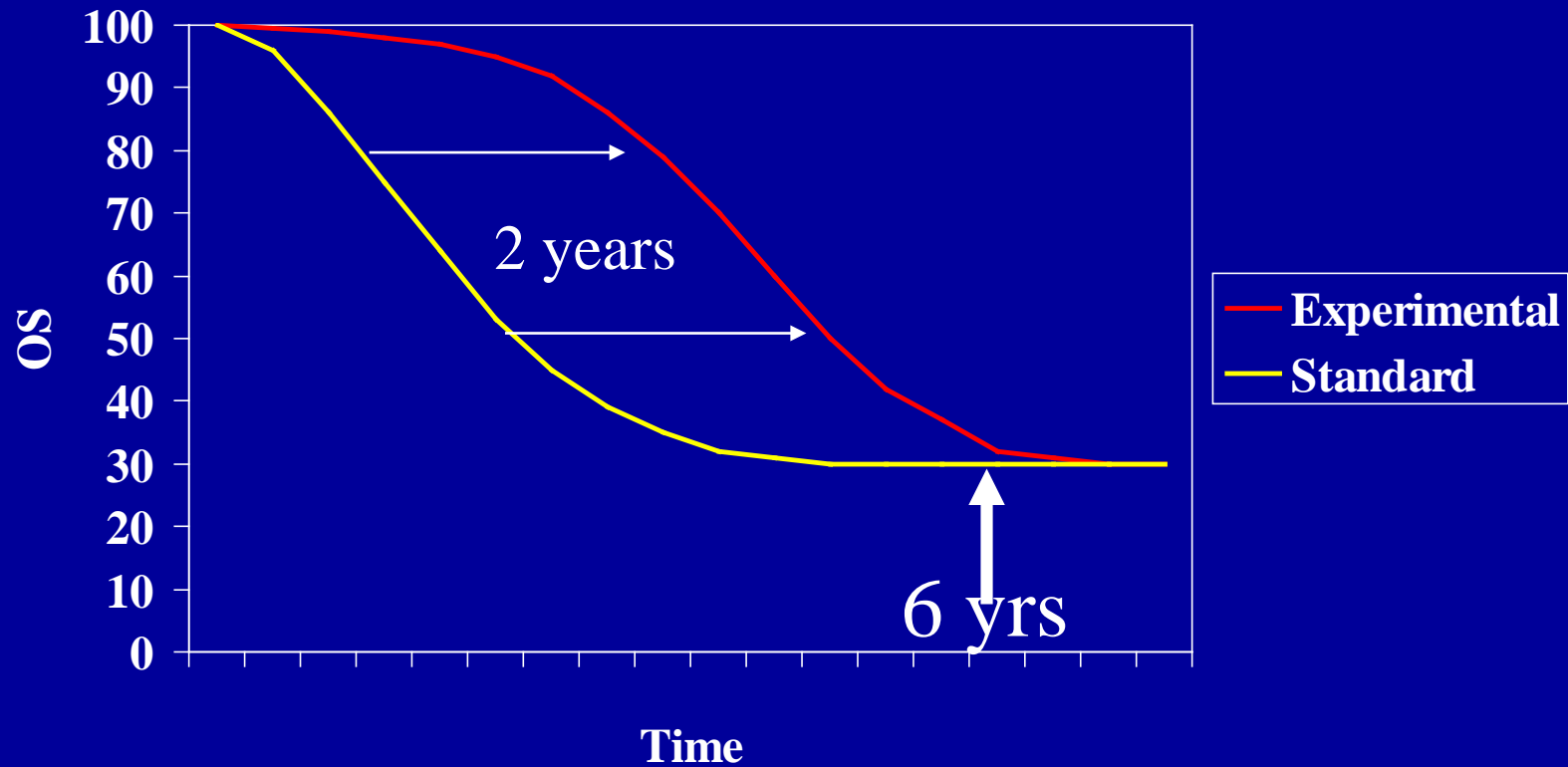
# Hazard Ratio

Hazard Ratio globale = Media dei rapporti tra i rischi di morte nei due gruppi, calcolati in ogni momento dello studio.

Se Hazard Ratio non costante,

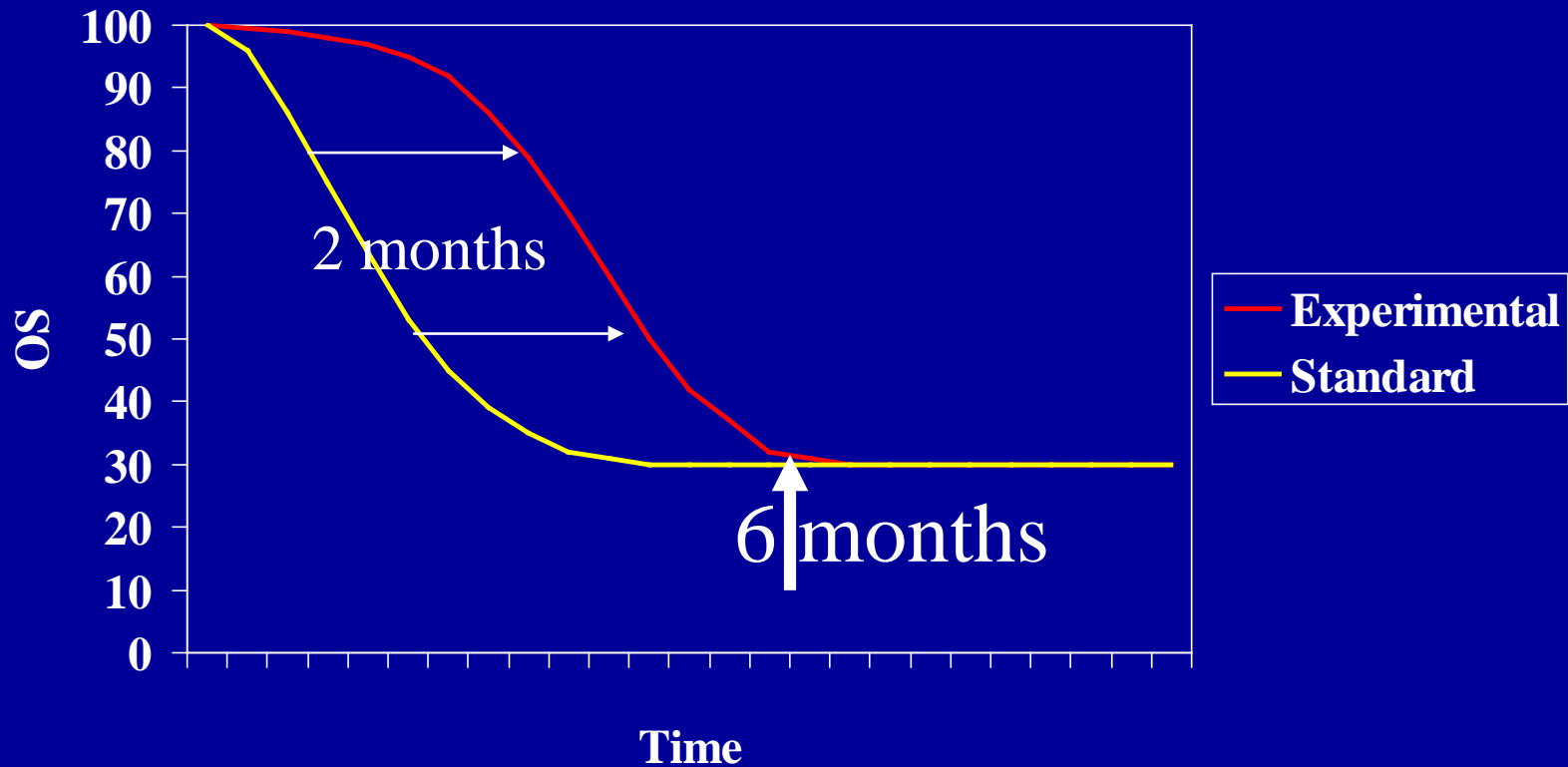
- la media può essere sbagliata aritmeticamente
- la media può non descrivere l'effetto di un trattamento

# Stesso Hazard Ratio



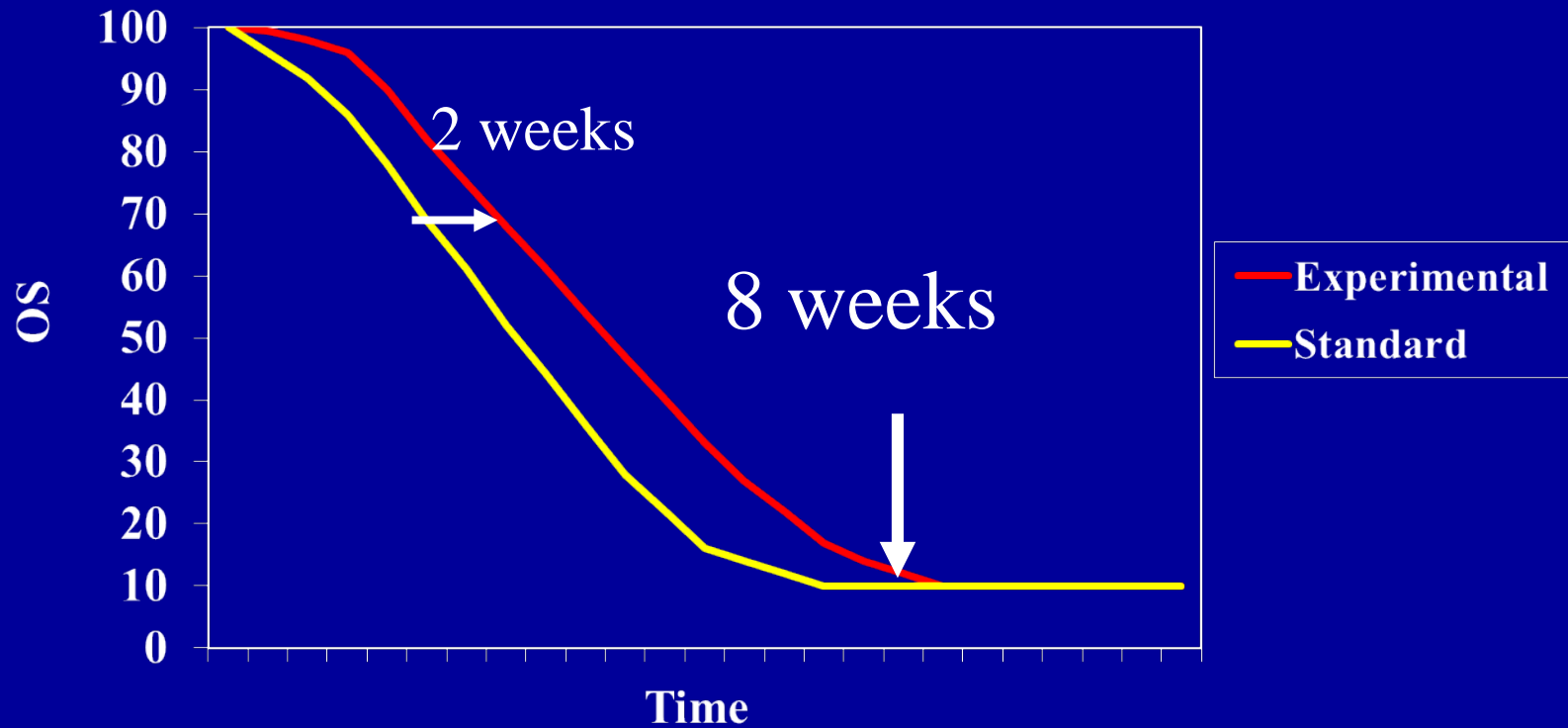
**HR=0.6**

# Stesso Hazard Ratio



**HR= 0.6**

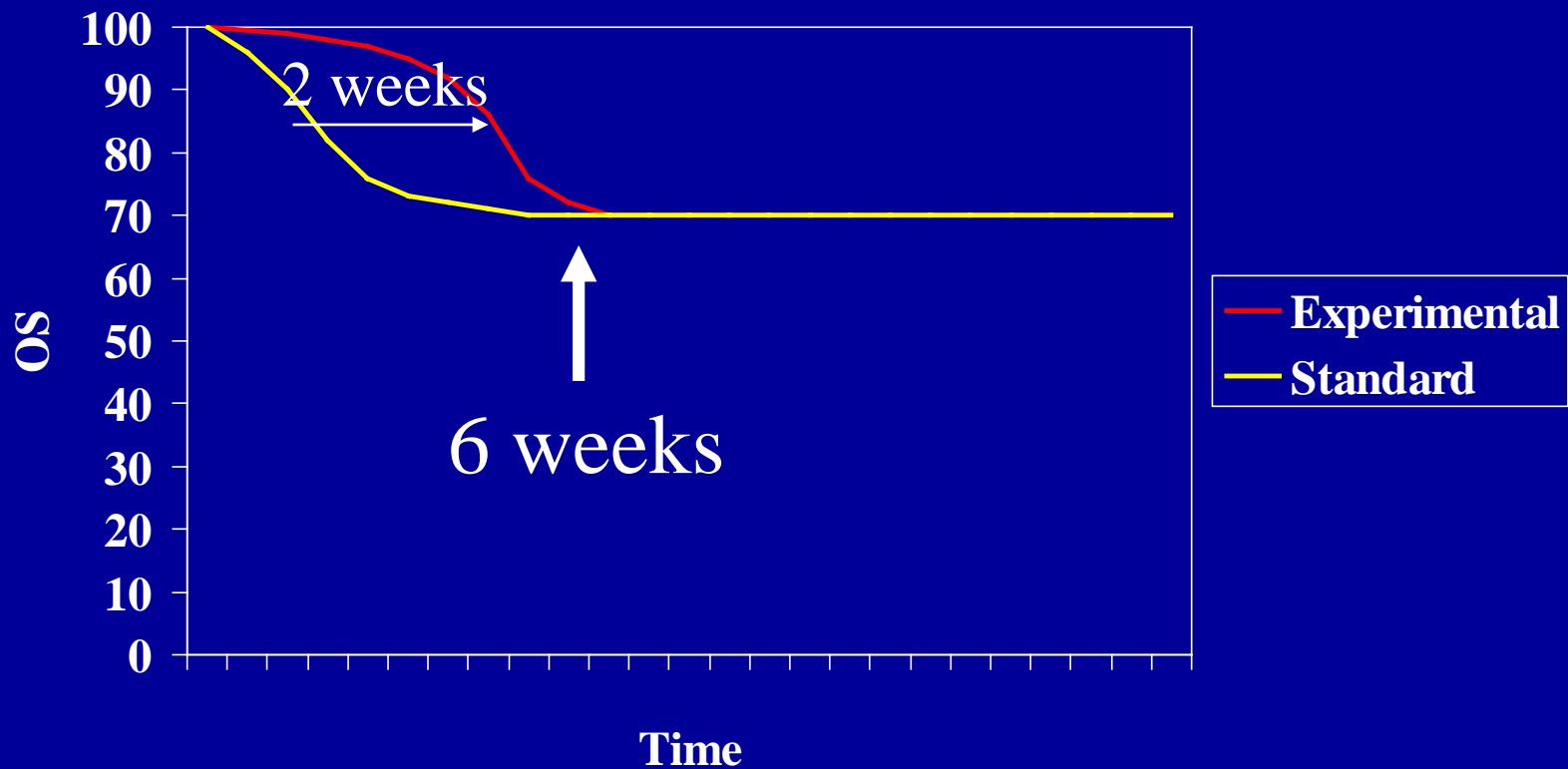
# Stesso Hazard Ratio



**HR= 0.6 !**

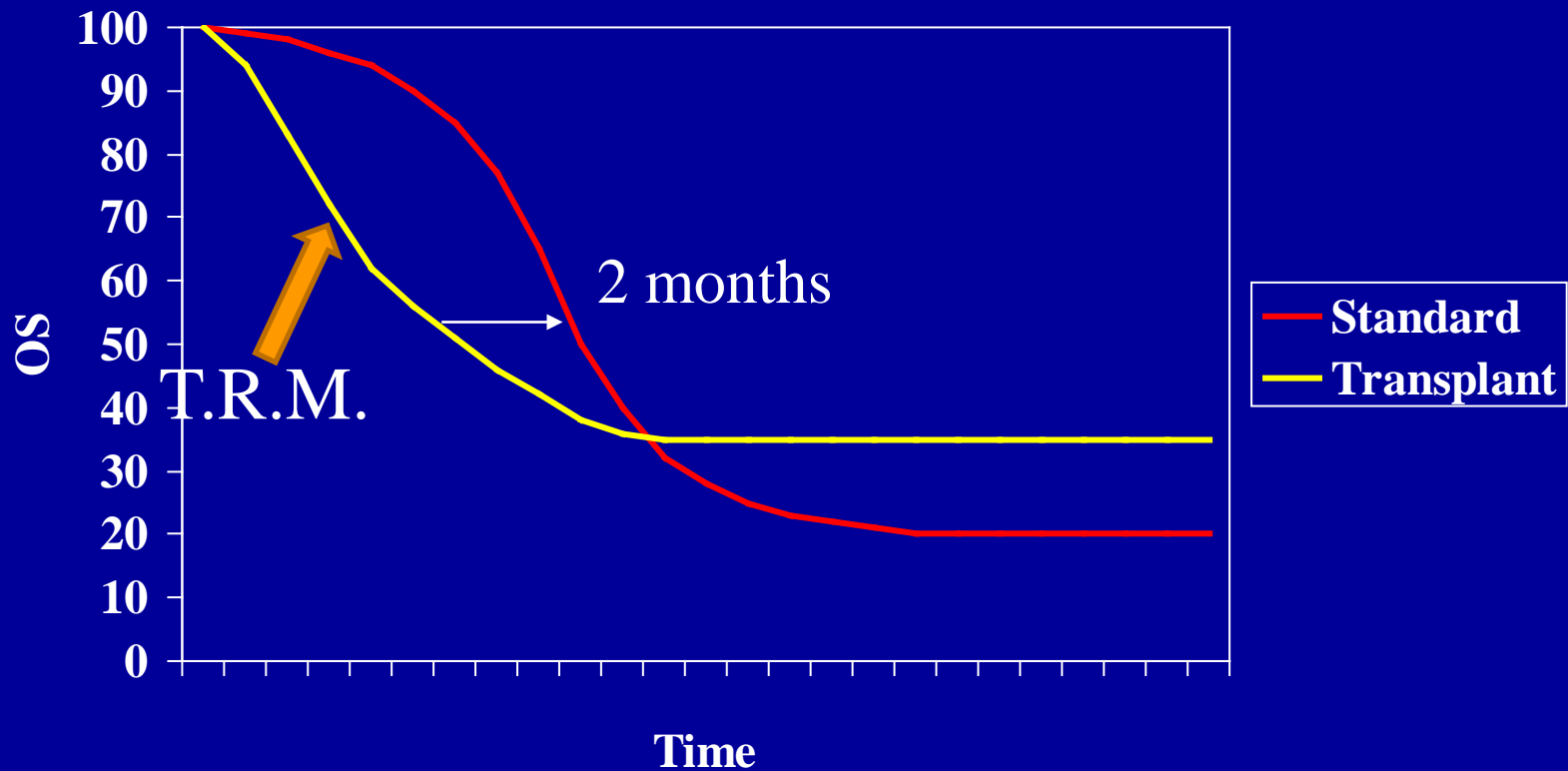


# Stesso Hazard Ratio



**HR= 0.6 !**

# Trapianto nelle neoplasie ematologiche



**HR= 1.3 (P<0.001)**

# III messaggio

Nei tumori solidi in stadio avanzato, l'Hazard Ratio non significa niente e non si dovrebbe usare per descrivere l'efficacia di un trattamento

- È quasi sempre sbagliato matematicamente
- È ingannevole

# Colloquio con il paziente XYZ

Andiamo su qualcosa di più concreto: come le dicevo, nello studio in questione, nei pazienti che hanno ricevuto questo trattamento, la mediana di sopravvivenza, vale a dire il tempo a cui era ancora vivo il 50% dei soggetti, è aumentato di tre mesi, da 16 a 19 mesi

*Finalmente qualcosa di chiaro. Ogni paziente che riceve questo trattamento guadagna tre mesi di vita. È così?*

# Colloquio con il paziente XYZ

In media! anzi, in media è un po' meno, circa un mese, un mese e mezzo.

In realtà, osservando le curve di sopravvivenza, è chiaro che molti pazienti non hanno alcun vantaggio mentre per altri il vantaggio potrebbe essere anche un po' maggiore

*Ho le idee sempre più confuse, ma questo farmaco non mi sembra tanto efficace: non c'è altro da fare?*

# Colloquio con il paziente XYZ

In effetti esiste un'altra terapia, che è ancora sperimentale, con la quale sembrerebbe che la maggior parte dei pazienti non abbia nessun beneficio, mentre pochi pazienti (10%) avrebbero un grande vantaggio (es. 2-3 anni, o anche più)

*Scusi, ma non è la stessa cosa: per qualcuno i due mesi del farmaco precedente potrebbero essere importanti ma a me interessa molto di più la possibilità di guadagnare 2-3 anni*

# Attitudini dei pazienti

Le persone (e in particolare i pazienti e i medici) preferiscono scelte associate a grossi benefici o piccole perdite

Es. Lotteria, totocalcio:

Beneficio atteso = Perdita

Rischio poco per una piccola probabilità di grosso beneficio

Es. Terapie associate con una bassa probab. di successo ma rischi nulli (il decesso senza terapia è certo) e benefici molto grossi ( Rianimazione, Chirurgia d'urgenza, certe terapie oncologiche)

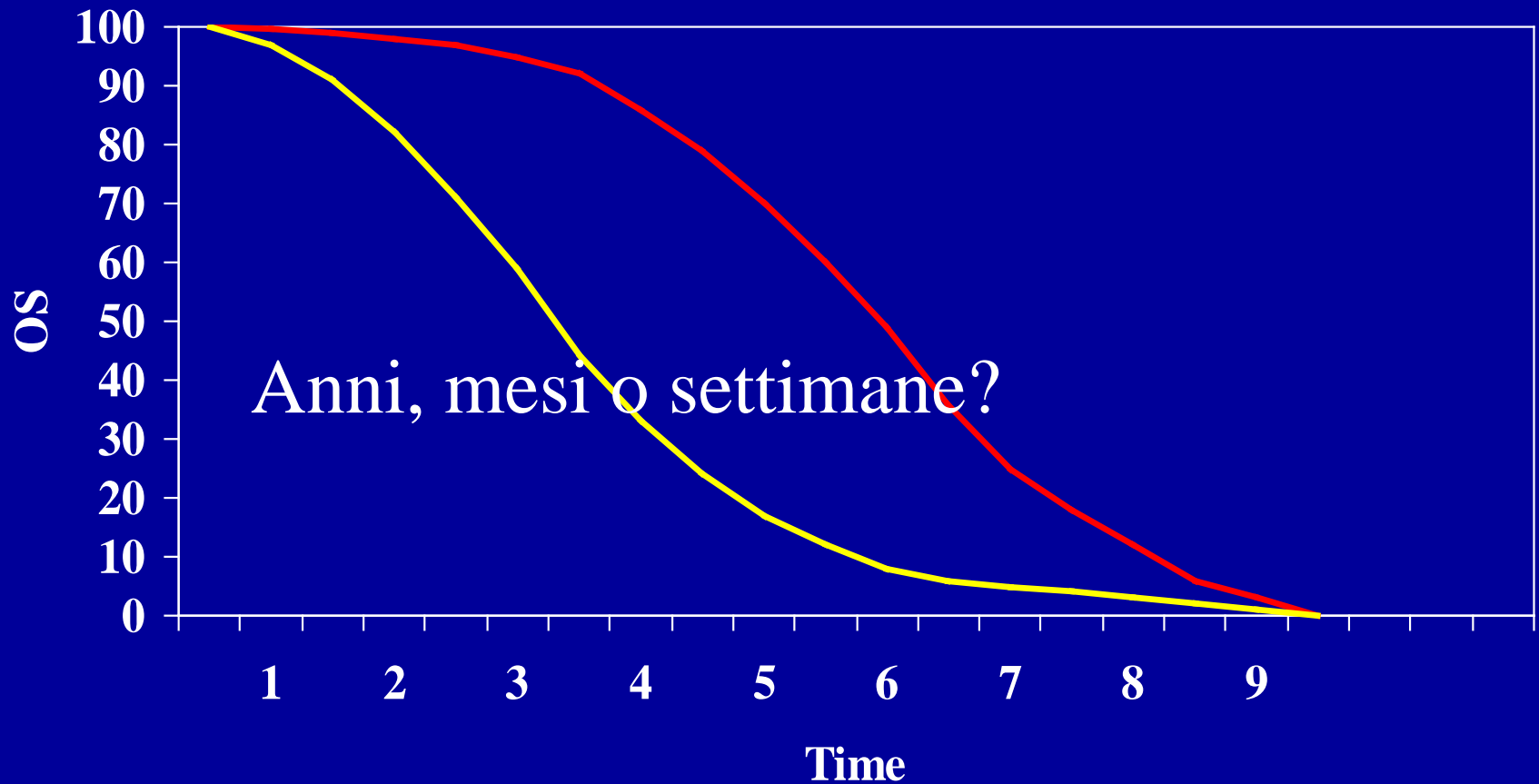
# IV Messaggio

Gli indicatori riassuntivi (HR, media, mediana di incremento di OS) che usiamo correntemente per descrivere gli effetti di un trattamento sono inadeguati e possono nascondere effetti importanti:

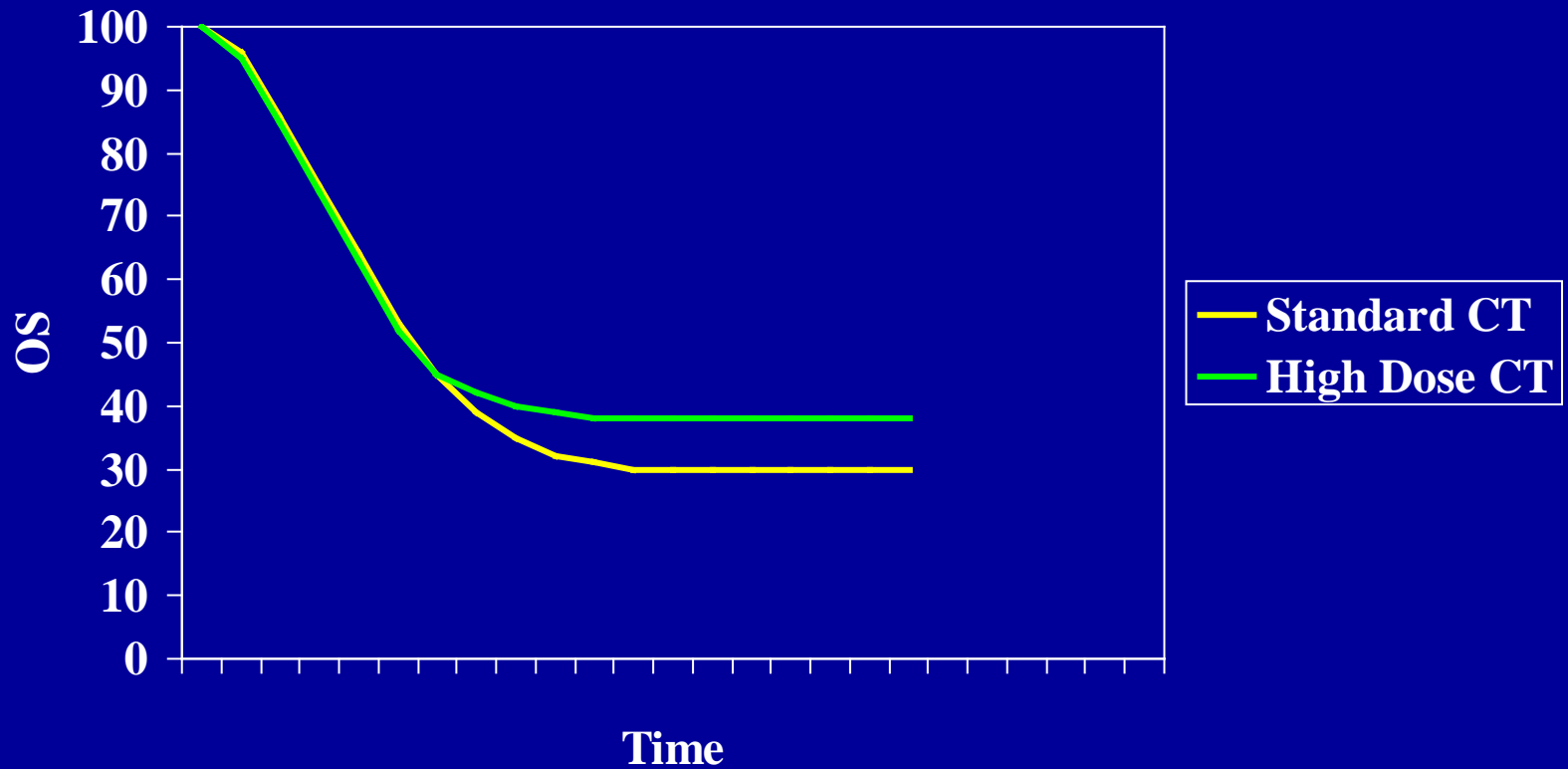
- *Effetti a medio-lungo termine*
- *Grandi effetti per pochi pazienti*



# Piccolo Beneficio per molti pazienti

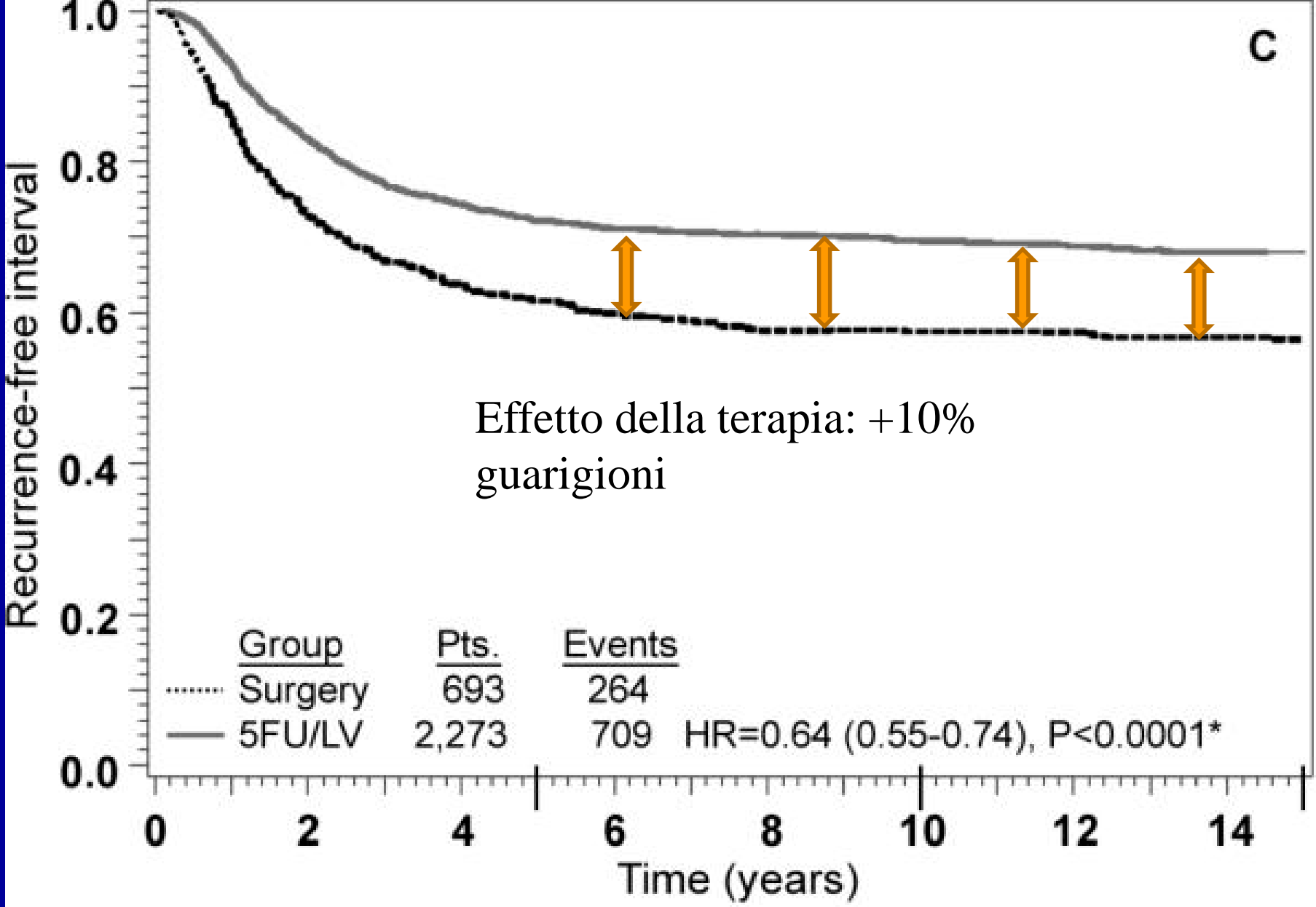


# Grande Beneficio per pochi pazienti

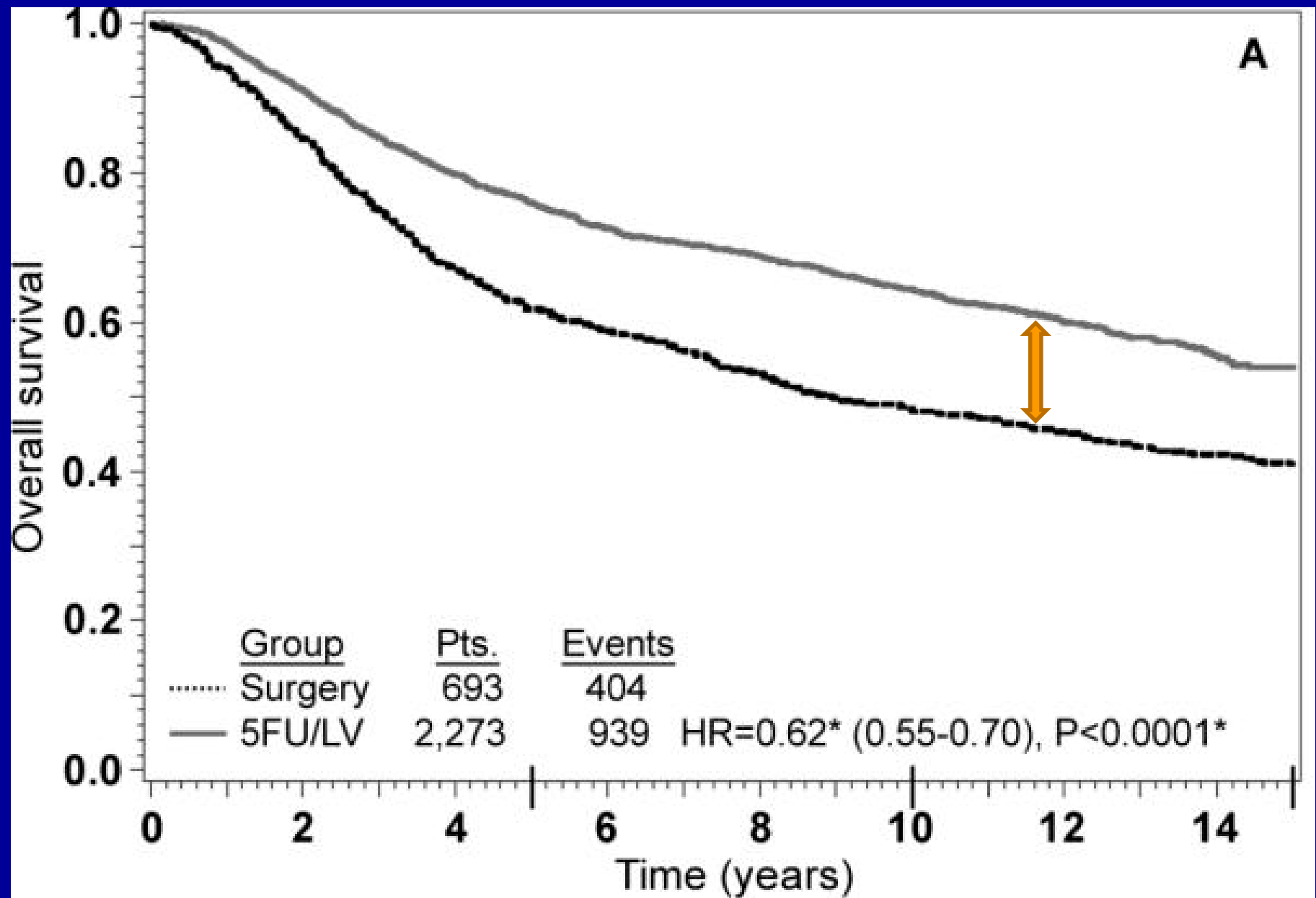


HR= 0.9 (N.S.)

C



|               | <u>No. at risk</u> |       |     |
|---------------|--------------------|-------|-----|
| ..... Surgery | 387                | 285   | 131 |
| — 5FU/LV      | 1,531              | 1,268 | 138 |



|               | No. at risk |       |     |
|---------------|-------------|-------|-----|
| ..... Surgery | 427         | 302   | 137 |
| — 5FU/LV      | 1,678       | 1,330 | 142 |

# Malattia Avanzata

## Obiettivi del trattamento

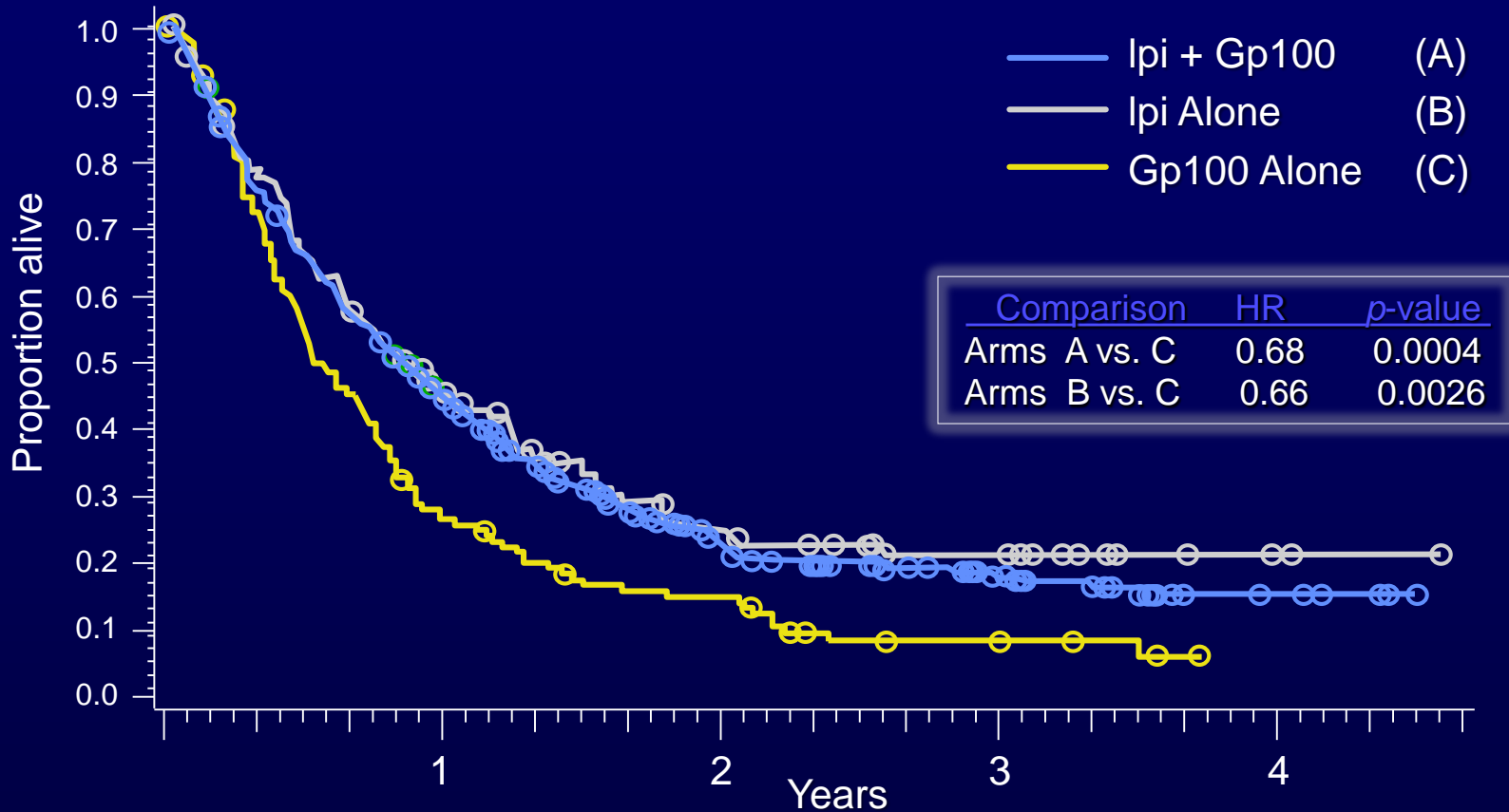
Palliare i sintomi

Arrestare la progressione della malattia

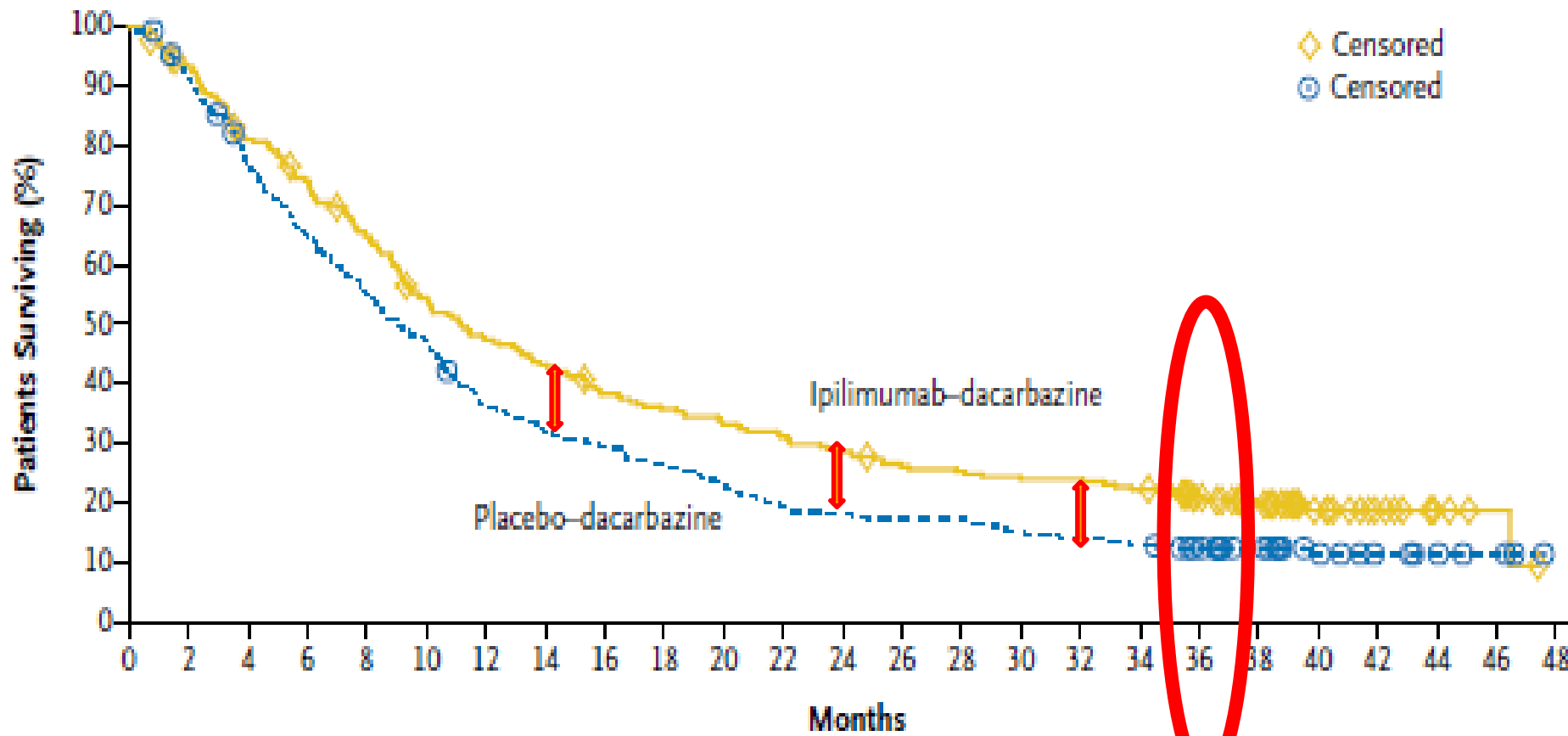
Prolungare la sopravvivenza a breve termine  
(nella maggior parte dei pazienti)

**Incrementare la proporzione di lungo  
sopravvivenenti**

# Immuno-terapia: cambio di prospettiva?

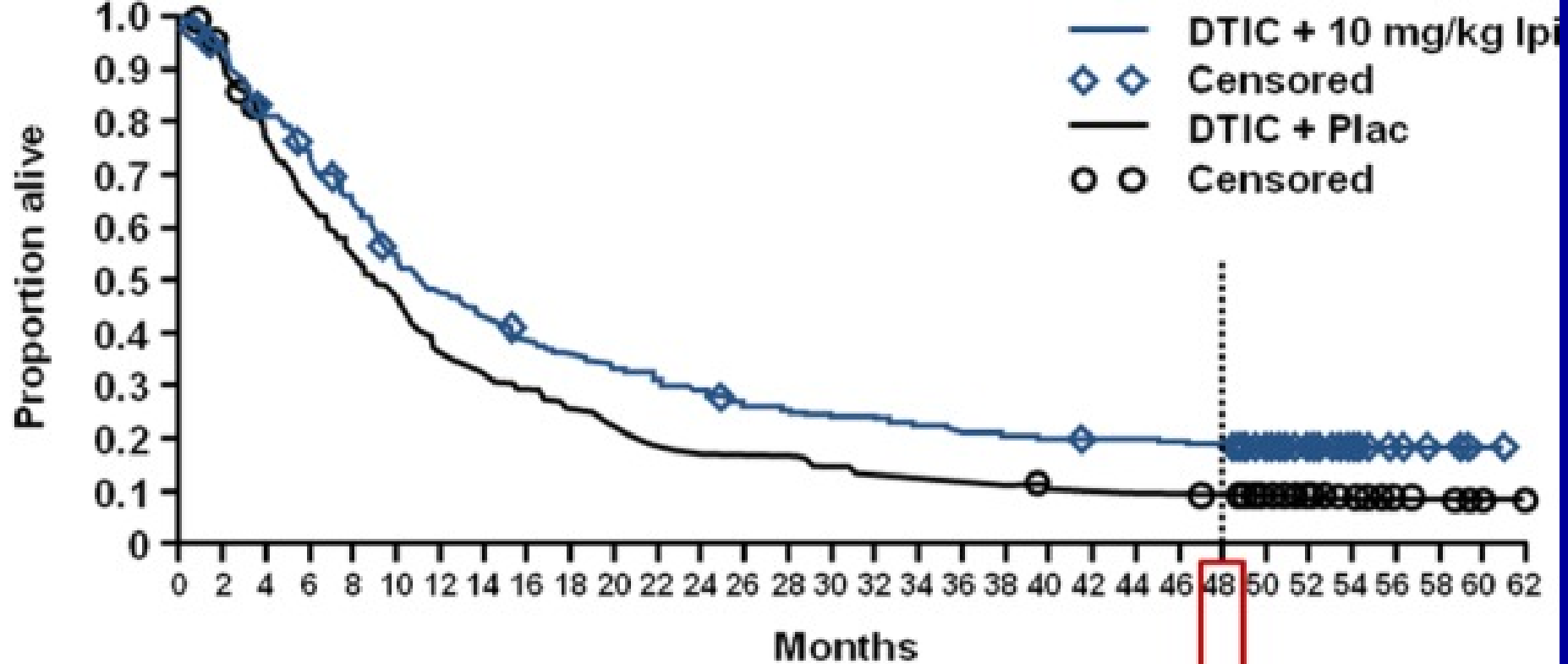


| Survival Rate | Ipi + gp100 N=403 | Ipi + pbo N=137 | gp100 + pbo N=136 |
|---------------|-------------------|-----------------|-------------------|
| 1 year        | 44%               | 46%             | 25%               |
| 2 year        | 22%               | 24%             | 14%               |



|                        |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |
|------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|
| Ipilimumab-dacarbazine | 250 | 230 | 199 | 181 | 157 | 131 | 114 | 104 | 91 | 85 | 79 | 74 | 68 | 61 | 59 | 56 | 56 | 52 | 41 | 31 | 17 | 10 | 4 | 2 | 0 |
| Placebo-dacarbazine    | 252 | 229 | 190 | 160 | 136 | 116 | 89  | 78  | 72 | 64 | 56 | 47 | 44 | 42 | 42 | 37 | 34 | 31 | 26 | 19 | 11 | 7  | 5 | 3 | 0 |

10% more survivors at 1, 2, 3, 4 years



Patients at Risk

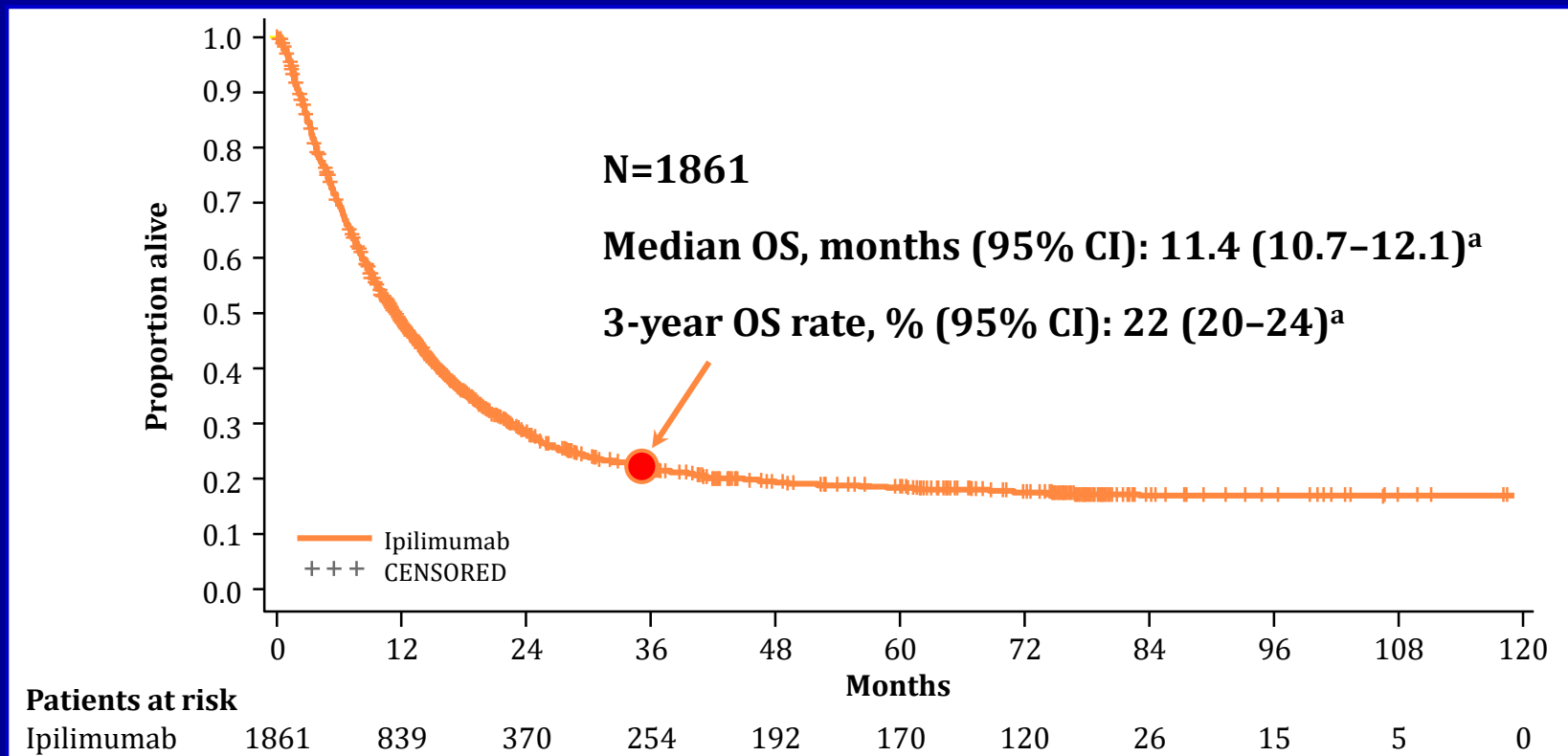
|             |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |
|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|
| DTIC + Ipi  | 250 | 231 | 200 | 182 | 158 | 132 | 115 | 105 | 92 | 86 | 80 | 75 | 69 | 62 | 60 | 57 | 57 | 53 | 50 | 48 | 47 | 46 | 46 | 45 | 44 | 33 | 23 | 14 | 8 | 4 | 1 | 0 |
| DTIC + Plac | 252 | 229 | 190 | 160 | 136 | 116 | 90  | 79  | 73 | 64 | 56 | 47 | 44 | 42 | 42 | 37 | 34 | 31 | 30 | 28 | 26 | 26 | 24 | 23 | 22 | 17 | 11 | 8  | 4 | 3 | 1 | 0 |

|                   | Ipilimumab+DTIC<br>N=250 | Placebo+DTIC<br>N=252 |
|-------------------|--------------------------|-----------------------|
| 1-year OS rate, % | 47.5                     | 36.4                  |
| 2-year OS rate, % | 28.8                     | 17.8                  |
| 3-year OS rate, % | 21.2                     | 12.1                  |
| 4-year OS rate, % | 19.0                     | 9.6                   |
| Median OS, months | 11.2                     | 9.1                   |



# Pooled OS Data From Melanoma Patients

- In a pooled analysis of 12 studies, an OS plateau starts at approximately 3 years with follow-up of up to 10 years in some patients



<sup>a</sup>Ipilimumab was given at different doses and lines of therapy, and using different schedules across the 12 studies

Schadendorf D, et al. ECC Congress. 2013 Abs 124LBA

# Probabilità di efficacia

In realtà si tratta di una terapia rivoluzionaria, con dati preclinici e clinici ancora limitati, per cui la probabilità (in senso Bayesiano) che sia realmente efficace è inferiore a quella del farmaco X, della cui efficacia siamo sicuri

*Probabilità che sia efficace? Ma prima non ha parlato di probabilità di osservare per caso un certo effetto? Ci sono due tipi di probabilità?*

# NOTA BENE

Spesso si confonde

- la probabilità di un'osservazione data un'ipotesi (Frequentista)

con

- La probabilità di un'ipotesi data un'osservazione - e una probabilità a priori (Bayesiana)

# Conclusioni del colloquio

...lei deve scegliere tra la terapia tradizionale, che produce sicuramente benefici limitati per molti pazienti, e questa nuova terapia, che forse potrebbe fermare la malattia a lungo, per molti anni, anche se solo in una proporzione limitata di pazienti, ma non ne siamo ancora sicuri

*Ma non poteva dirmelo subito che non siete sicuri di niente senza farmi tanti discorsi complicati?*

Conclusioni del paziente XYZ  
(uscito dallo studio del medico)

*... ma dove li vanno a pescare questi  
medici?*

*li paghiamo per stare lì a far niente e  
non sono neppure capaci di spiegarci a  
cosa servono le terapie che studiano!*

*Ha fatto una confusione!*

*Me ne vado a Milano dove ti dicono cosa  
fare senza tante storie....*

# Canclusioni del medico (dopo che il paziente è uscito)

Secondo me

«questo paziente lo stiamo perdendo»,  
andrà a Milano

*(ma come sono ignoranti questi pazienti,  
se non sai un po' di statistica almeno  
cerca di non ammalarti)*