

SACRO CUORE DON CALABRIA  
IRCCS

CECI CANCER CENTRE

SCUOLA DI METODOLOGIA  
DELLA RICERCA CLINICA

2025 - 11ª EDIZIONE

FORMAZIONE DI BASE (Core School) - B2 - 2° Modulo



PREPARAZIONE DI UN PROTOCOLLO DI RICERCA CLINICA

VENERDÌ 14 - SABATO 15 FEBBRAIO 2025  
NEGRAR DI VALPOLICELLA (VR)  
Centro Formazione IRCCS "Sacro Cuore - Don Calabria"

- ✓ Presentazione delle “idee di ricerca”
- ✓ Scelta condivisa (?) delle idee da sviluppare in forma di sinossi di protocollo
- ✓ Formazione dei tavoli di lavoro (per affinità di interesse?)



Svolgimento dei lavori per *step* successivi (elementi base):

- presentazione frontale
- lavoro di gruppo su template word
- presentazione in plenaria

 **SACRO CUORE DON CALABRIA**  
**MECI CANCER CENTRE**  
**I R C C S**

**SCUOLA DI METODOLOGIA DELLA RICERCA CLINICA**  
2025 - 11<sup>a</sup> EDIZIONE

FORMAZIONE DI BASE (Core School) - B2 - 2° Modulo



**PREPARAZIONE DI UN PROTOCOLLO DI RICERCA CLINICA**

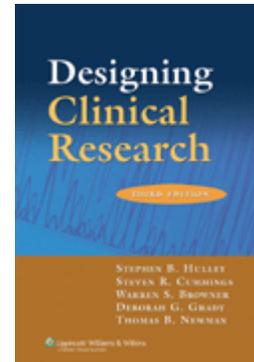
**VENERDÌ 14 - SABATO 15 FEBBRAIO 2025**  
NEGRAR DI VALPOLICELLA (VR)  
Centro Formazione IRCCS "Sacro Cuore - Don Calabria"

- ✓ **Fattibilità e Rilevanza**
- ✓ **Obiettivi**
- ✓ **Disegno di studio**
- ✓ **Procedure di assegnazione**
- ✓ **Endpoints**
- ✓ **Criteri di Selezione**
- ✓ **Protocollo diagnostico terapeutico**
- ✓ **Dimensionamento Campionario**

## FATTORI DA CONSIDERARE SULL'OPPORTUNITA' DI UNA SPERIMENTAZIONE CLINICA

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

# FATTORI DA CONSIDERARE SULL'OPPORTUNITA' DI UNA SPERIMENTAZIONE CLINICA



- **Gravità dell'affezione.**
- **Efficacia (benefici).**
- **Tossicità e rischi.**
- **Disponibilità di alternative.**
- **Presumibile beneficio per la sperimentazione.**

## Il criterio FINER

- Feasible = "fattibile"
- Interesting = "interessante" (per il ricercatore)
- Novel = "nuova"
- Ethical = "etica"
- Relevant = "rilevante" (per la conoscenza)

# The FINER Criteria for Research Questions

---

- F Feasible**
- I Interesting**
- N Novel**
- E Ethical**
- R Relevant**

Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB. *Designing Clinical Research*, 3<sup>rd</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 2007.

## Premessa e stato dell'arte (1)

- **Frequenza e prognosi della malattia oggetto di sperimentazione**
  - ✓ **breve inquadramento della rilevanza epidemiologica e clinica della problematica**
- **Efficacia e tollerabilità dei trattamenti disponibili**
  - ✓ **revisione completa, aggiornata e obiettiva delle possibili opzioni terapeutiche**

## Premessa e stato dell'arte (2)

- **Caratteristiche del trattamento in sperimentazione**
  - ✓ **revisione completa delle conoscenze disponibili sul farmaco/trattamento in studio e sui farmaci/trattamenti analoghi**
- **Razionale, obiettivi generali e giustificazione della sperimentazione proposta**

 **SCUOLA DI METODOLOGIA DELLA RICERCA CLINICA**  
2025 - 11<sup>a</sup> EDIZIONE

FORMAZIONE DI BASE (Core School) - B2 - 2° Modulo



**VENERDÌ 14 - SABATO 15 FEBBRAIO 2025**  
NEGRAR DI VALPOLICELLA (VR)  
Centro Formazione IRCCS "Sacro Cuore - Don Calabria"

- ✓ Fattibilità e Rilevanza
- ✓ **Obiettivi**
- ✓ Disegno di studio
- ✓ Procedure di assegnazione
- ✓ Endpoints
- ✓ Criteri di Selezione
- ✓ Protocollo diagnostico terapeutico
- ✓ Dimensionamento Campionario

## Scopi Specifici (Obiettivi)

- **Scopo (obiettivo) Primario**

- ✓ quesito cui gli sperimentatori sono più interessati a rispondere, e al quale lo studio vuole dare una risposta;
- ✓ lo scopo primario determina il disegno dello studio e le dimensioni del campione

- **Scopi (obiettivi) Secondari**

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

The 'clinical question' should specify the types of population (participants), types of interventions (and comparisons), and the types of outcomes that are of interest.

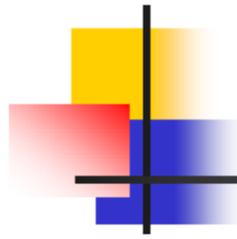
The acronym PICO (**P**articipants, **I**nterventions, **C**omparisons and **O**utcomes) helps to serve as a reminder of these.

**P** Population  
Used to first develop the health care question

**I** Intervention  
Used to first develop the health care question

**C** Comparison  
Used to determine if the evidence found directly answers the health care question

**O** Outcomes  
Used to determine if the evidence found directly answers the health care question



# 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



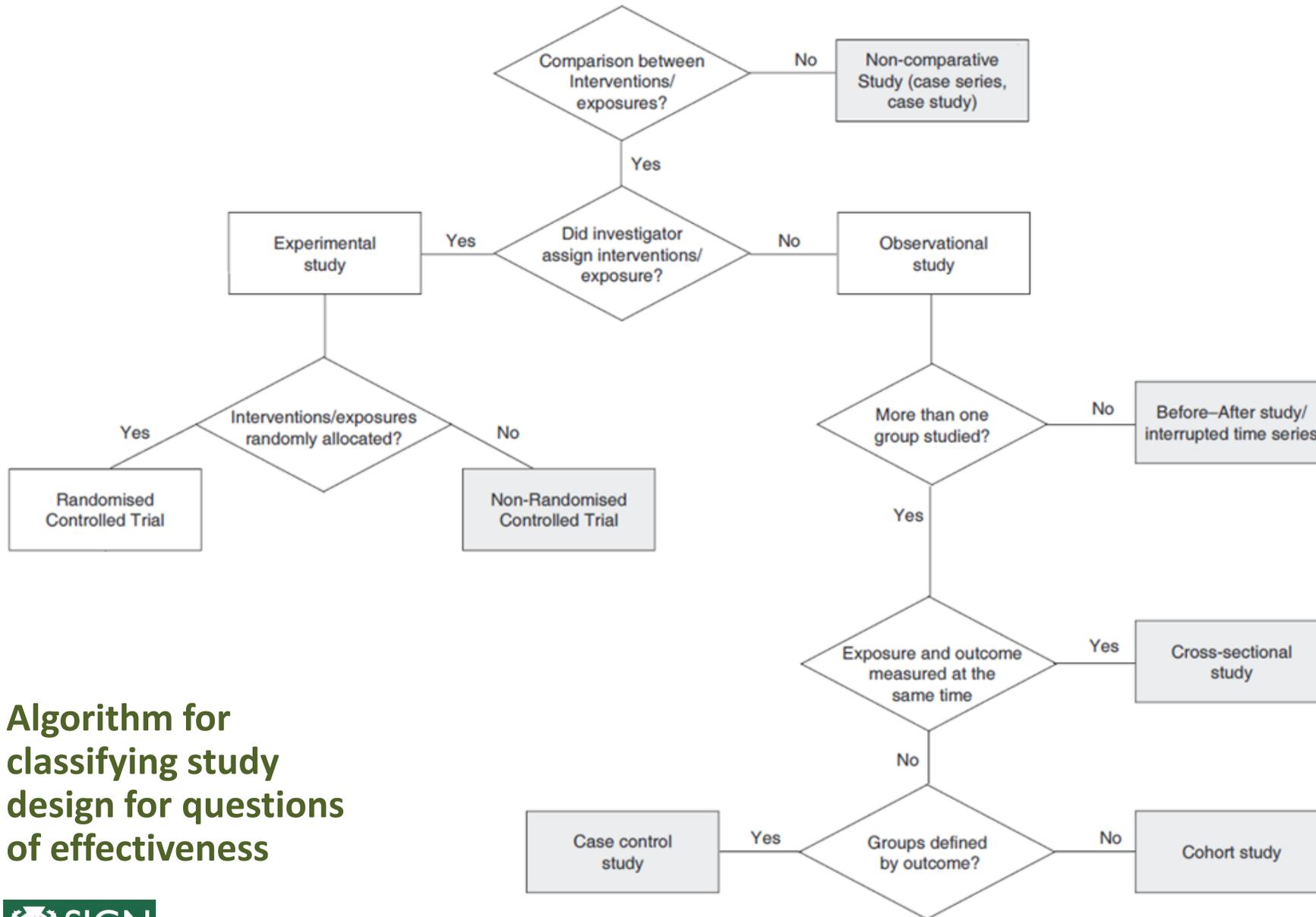
 **SCUOLA DI METODOLOGIA DELLA RICERCA CLINICA**  
2025 - 11<sup>a</sup> EDIZIONE

FORMAZIONE DI BASE (Core School) - B2 - 2° Modulo

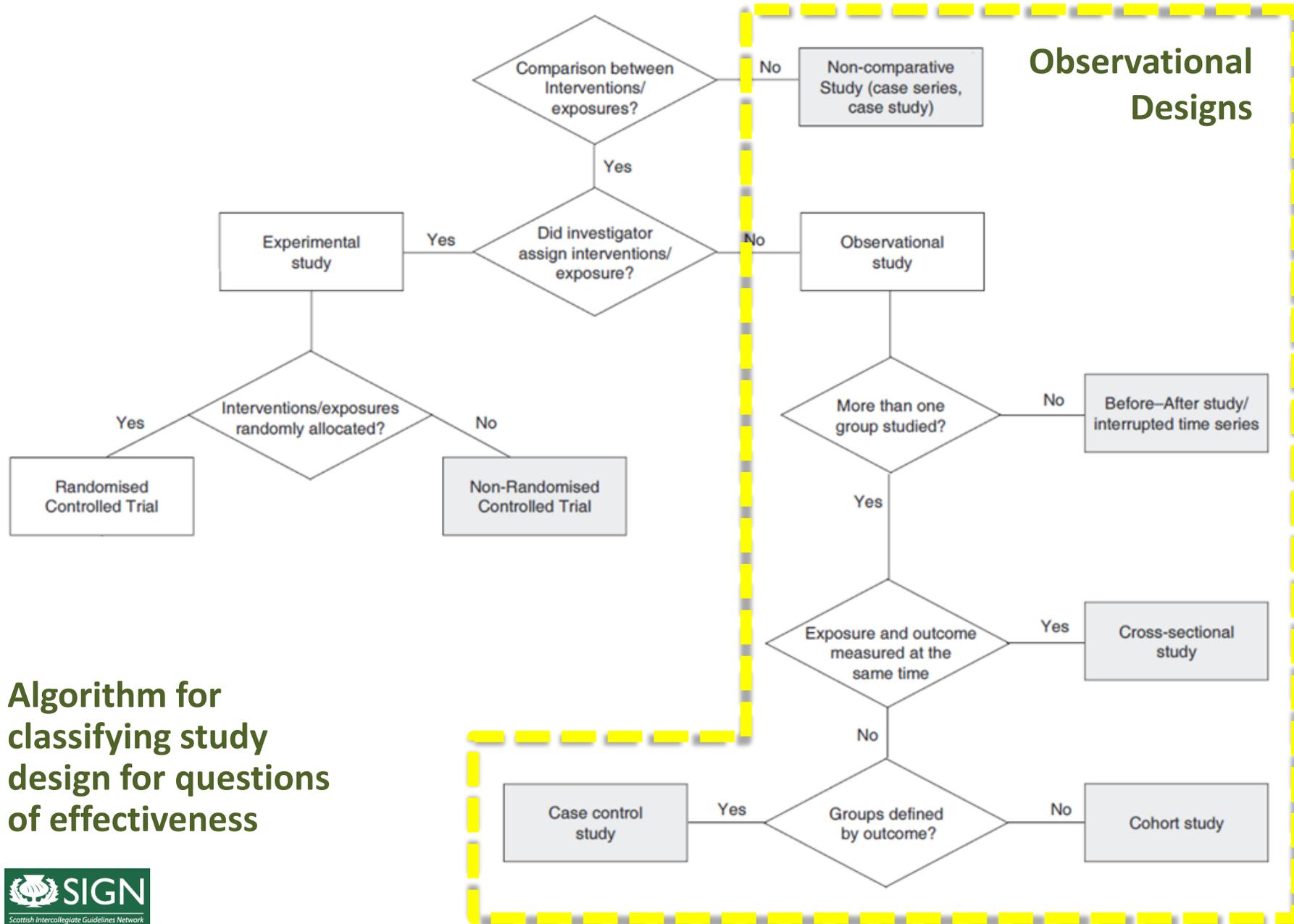


**VENERDÌ 14 - SABATO 15 FEBBRAIO 2025**  
NEGRAR DI VALPOLICELLA (VR)  
Centro Formazione IRCCS "Sacro Cuore - Don Calabria"

- ✓ Fattibilità e Rilevanza
- ✓ Obiettivi
- ✓ **Disegno di studio**
- ✓ Procedure di assegnazione
- ✓ Endpoints
- ✓ Criteri di Selezione
- ✓ Protocollo diagnostico terapeutico
- ✓ Dimensionamento Campionario



**Algorithm for classifying study design for questions of effectiveness**

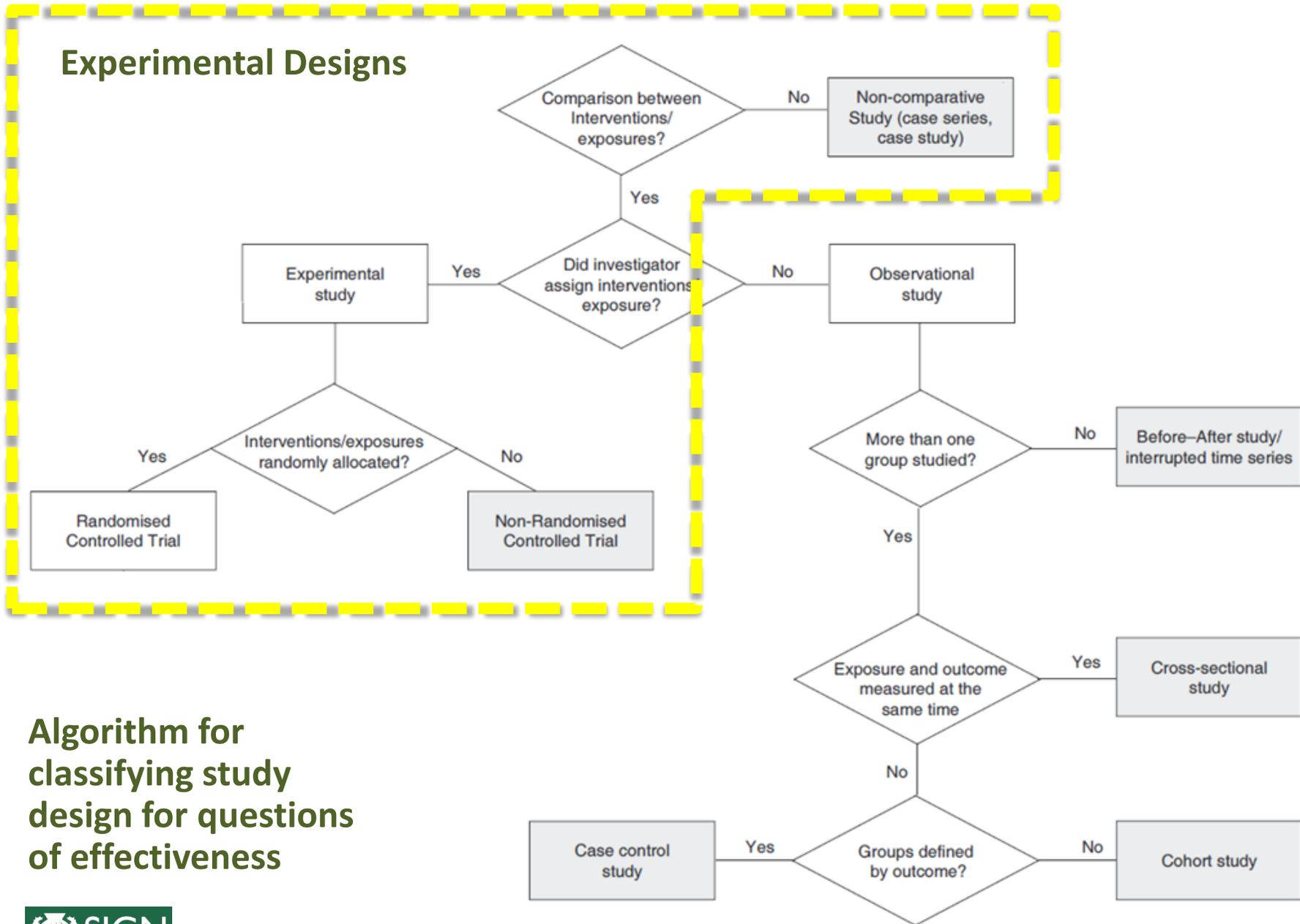


Algorithm for classifying study design for questions of effectiveness

# OBSERVATIONAL STUDY: A DEFINITION

An observational study draws inferences from a sample to a population where the independent variable is **not under the control** of the researcher.

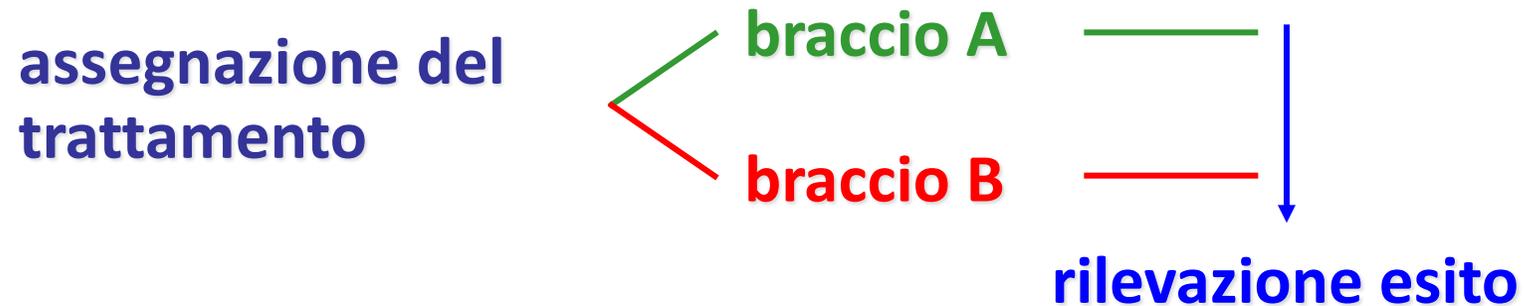
The term observational study covers a wide range of study designs, a common feature of which is that they are noninterventive, in the sense that the **study protocol does not determine the precise features of any therapy** given to the participants in the study.



**Algorithm for classifying study design for questions of effectiveness**

# DISEGNO A BRACCI PARALLELI

Assegnazione del paziente a un gruppo di trattamento, al quale si appartiene per l'intera durata dello studio:



# DISEGNO FATTORIALE

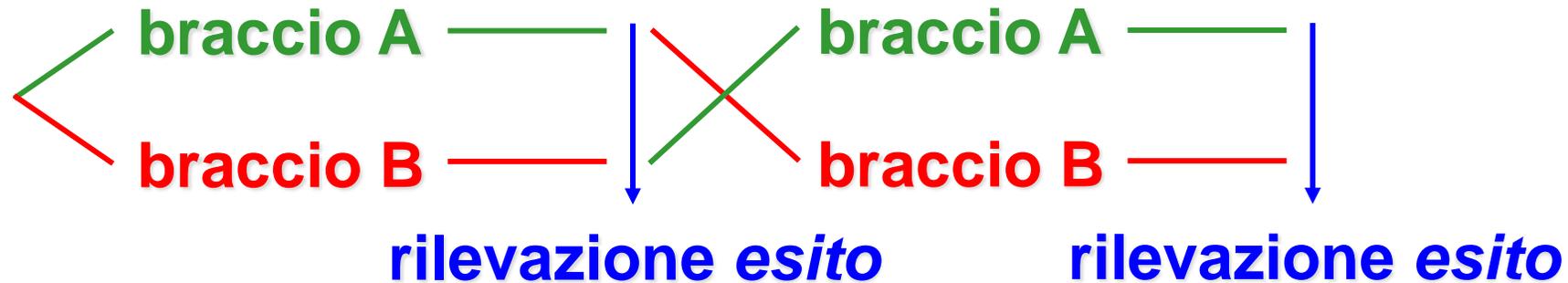


**Valuta l'efficacia di A**

Prerequisito: non interazione tra gli effetti degli interventi ("righe Vs colonne")

# DISEGNO CROSSOVER

Ciascun paziente riceve entrambi i trattamenti oggetto di sperimentazione clinica (*within patient vs between patient*):



Viene “sottratta” dal confronto dei trattamenti l’ influenza delle caratteristiche del paziente, le quali possono influire sulla misura di *outcome* → dimensione campionaria minore rispetto a uno studio a bracci paralleli.

# Choice of Control Group

- The selection of an appropriate control group is a critical decision which **impacts on the scientific validity and ethical acceptability** of a clinical investigation.
- The proper control group allows for discrimination between patient outcomes caused by the test treatment, and outcomes caused by other factors such as the natural progression of the disease, observer or patient expectations, or other treatments.



# Obiettivi di uno studio comparativo

Si ritiene che il trattamento in esame  
“A” abbia le potenzialità per  
migliorare il trattamento standard  
“B” almeno di una **quantità  $\Delta$**

**studio di  
superiorità**

**A > B di una  
quantità  $\Delta$   
di interesse  
clinico**

studio di  
non inferiorità

A < B non oltre  
una quantità M  
di rilevanza  
clinica

arativo

Vista la **migliore tollerabilità** del trattamento in esame “A”, si è disposti ad accettarne una eventuale minore efficacia rispetto al trattamento standard “B” purché questa non vada oltre un **marginale M**

studio di  
superiorità

$A > B$  di una  
quantità  $\Delta$   
di interesse  
clinico

studio di  
non inferiorità

$A < B$  non oltre  
una quantità **M**  
di rilevanza  
clinica



 **SCUOLA DI METODOLOGIA DELLA RICERCA CLINICA**  
2025 - 11<sup>a</sup> EDIZIONE

FORMAZIONE DI BASE (Core School) - B2 - 2° Modulo



**VENERDÌ 14 - SABATO 15 FEBBRAIO 2025**  
NEGRAR DI VALPOLICELLA (VR)  
Centro Formazione IRCCS "Sacro Cuore - Don Calabria"

- ✓ Fattibilità e Rilevanza
- ✓ Obiettivi
- ✓ Disegno di studio
- ✓ **Procedure di assegnazione**
- ✓ Endpoints
- ✓ Criteri di Selezione
- ✓ Protocollo diagnostico terapeutico
- ✓ Dimensionamento Campionario

# RANDOMIZZAZIONE

**Assegnazione casuale** dei pazienti al gruppo sperimentale o di controllo, al fine di assicurare che tutti i fattori prognostici - noti e sconosciuti - si distribuiscano omogeneamente nei due gruppi.

Tutti i requisiti della randomizzazione hanno lo scopo di assicurare che il **processo con cui vengono creati i due gruppi a confronto segua le leggi del caso**, e che **nessun fattore possa interferire** con la sua casualità.

*Lachin, 2000*

# RANDOMIZATION COMPONENTS

<b>Item</b>	<b>Descriptor</b>
Sequence generation	Method used to generate the random allocation sequence, including details of any restriction (eg, blocking, stratification)
Allocation concealment	Method used to implement the random allocation sequence (eg, numbered containers or central telephone), clarifying whether the sequence was concealed until interventions were assigned
Implementation	Who generated the allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to their groups

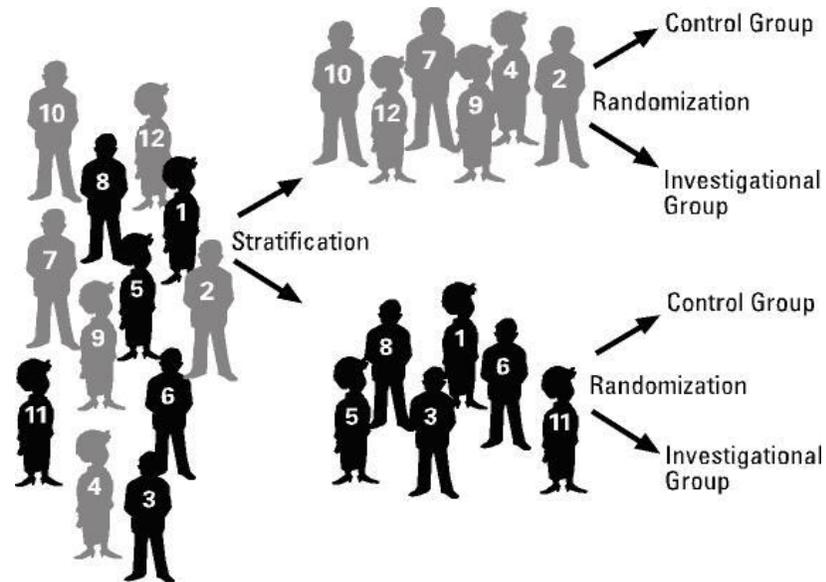
# RANDOMIZZAZIONE A BLOCCHI

- La sequenza totale delle assegnazioni previste viene divisa in un certo numero di blocchi successivi.
- Il blocco rappresenta un gruppo di assegnazioni all'interno del quale vi è bilanciamento nel numero di pazienti assegnati ai due trattamenti, in modo da rispettare il rapporto di assegnazione previsto.
- I blocchi dovrebbero essere di dimensione variabile, in dipendenza dalle dimensioni campionarie e dal numero di strati)
  - es. blocco di 4: ABAB
  - es. blocco di 6: ABABAB
  - es. blocco di 8: ABABABAB

# RANDOMIZZAZIONE STRATIFICATA

**Allestimento di liste di randomizzazione separate per una o più caratteristiche pre-trattamento:**

- ✓ misura atta a evitare sbilanciamenti fra i trattamenti a confronto per specifici fattori prognostici;
- ✓ possibili vantaggi di tipo gestionale e organizzativo (es. stratificazione per Centro);
- ✓ considerare solo fattori di stratificazione oggettivamente definibili.



# MASCHERAMENTO (Blinding)

- Insieme delle procedure atte a prevenire distorsioni dovute al fatto che il Paziente, il Medico o il Valutatore sono a conoscenza del trattamento ricevuto dal Paziente:
  - *Paziente = singolo cieco*
  - *Paziente + Medico = doppio cieco*
  - *Paziente + Medico + Valutatore = triplo cieco*
- Necessità connessa agli obiettivi dello studio e al tipo di **variabile di effetto** utilizzata

## MASCHERAMENTO (Blinding)

- Insieme del  
distorsioni d  
Medico o il V  
trattamento

– *Paziente =*

– *Paziente +*

– *Paziente + medico*

	<i>paziente</i>	<i>medico</i>	<i>valutatore</i>
<b>Decesso (per ogni causa)</b>	no	no	no
<b>Decesso per causa specifica</b>	no	no	si
<b>Recidiva, progressione</b>	no	no(?)	si
<b>Risposta clinica</b>	no (?)	no(?)	si
<b>Risposta soggettiva</b>	si	si	si
<b>Dolore</b>	si	si	si
<b>Stato psichico</b>	si	si	si

*ore = triplo cieco*

- Necessità connessa agli obiettivi dello studio e al tipo di **variabile di effetto** utilizzata

**Dov'è il problema?**





 **SCUOLA DI METODOLOGIA DELLA RICERCA CLINICA**  
2025 - 11<sup>a</sup> EDIZIONE

FORMAZIONE DI BASE (Core School) - B2 - 2° Modulo



**VENERDÌ 14 - SABATO 15 FEBBRAIO 2025**  
NEGRAR DI VALPOLICELLA (VR)  
Centro Formazione IRCCS "Sacro Cuore - Don Calabria"

- ✓ Fattibilità e Rilevanza
- ✓ Obiettivi
- ✓ Disegno di studio
- ✓ Procedure di assegnazione
- ✓ **Endpoints**
- ✓ Criteri di Selezione
- ✓ Protocollo diagnostico terapeutico
- ✓ Dimensionamento Campionario

# ENDPOINT

- **Variabile la cui misura viene utilizzata per valutare gli effetti del trattamento.**
- **Rilevato attraverso uno strumento di rilevazione (oggettivo? standardizzato?)**
- **Identificato in base a:**
  - **scopo specifico dello studio;**
  - **storia naturale della malattia;**
  - **effetti prevedibili dei trattamenti.**

# What makes a good endpoint?

Characteristic	Meaning
Relevant	Clinically important/useful
Quantifiable	Measured on an appropriate scale
Valid	Measures the intended effect
Objective	Interpreted the same by all observers
Reliable	Same effect yields consistent measurements
Sensitive	Responds to small changes in the effect
Specific	Unaffected by extraneous influences
Precise	Small variability
Other	Tradition, cost, time, missing data

S. Piantadosi (2005)  
[esmo.org](http://esmo.org)

# Regular Approval Basis – "Clinical Benefit"

- **Longer life**
- **Better life**
- **Established Surrogate for one of above**

 SACRO CUORE  
DON CALABRIA  
CANCER CENTRE  
I R C C S

**SCUOLA DI METODOLOGIA  
DELLA RICERCA CLINICA**

2025 - 11<sup>a</sup> EDIZIONE

FORMAZIONE DI BASE (Core School) - B2 - 2° Modulo



**VENERDÌ 14 - SABATO 15 FEBBRAIO 2025**  
NEGRAR DI VALPOLICELLA (VR)  
Centro Formazione IRCCS "Sacro Cuore - Don Calabria"

- ✓ Fattibilità e Rilevanza
- ✓ Obiettivi
- ✓ Disegno di studio
- ✓ Procedure di assegnazione
- ✓ Endpoints
- ✓ **Criteria di Selezione**
- ✓ Protocollo diagnostico terapeutico
- ✓ Dimensionamento Campionario

## **CRITERI DI SELEZIONE DEI PAZIENTI**

**Caratteristiche che identificano, con precisione e senza possibilità di dubbio, i pazienti che possono essere inseriti nella sperimentazione:**

- ✓ devono comprendere informazioni disponibili con una certa facilità al momento dell'arruolamento;**
- ✓ devono essere comprensibili anche a persone che non hanno partecipato alla stesura del protocollo.**

# Criteria Restrittivi Vs Inclusivi

- **Criteria di Selezione **RESTRITTIVI**:**
  - ✓ difficoltà a reclutare il numero di pazienti necessario e minore generalizzabilità dei risultati;
  - ✓ maggiore precisione delle valutazioni.
- **Criteria di Selezione **INCLUSIVI**:**
  - ✓ reclutamento più facile;
  - ✓ possibilità che l'efficacia della terapia venga oscurata da un'eccessiva variabilità della variabile di risposta.

# STUDI “ESPLICATIVI” Vs “APPLICATIVI”

	<i>studi esplicativi (explanatory)</i>	<i>studi applicativi (pragmatic)</i>
<b>outcome</b>	<b>decorso clinico</b>	<b>esito</b>
<b>selezione</b>	<b>restrittiva</b>	<b>inclusiva</b>
<b>accertamenti</b>	<b>frequenti e specifici</b>	<b>come da pratica clinica</b>
<b>informazioni</b>	<b>molti dati da raccogliere</b>	<b>pochi dati da raccogliere</b>
<b>centri</b>	<b>uno / pochi</b>	<b>molti</b>

# ELEMENTI DA CONSIDERARE NELLA SCELTA DI UNO STUDIO MONO Vs MULTICENTRICO

- **Patologia in esame**
- **Scopo specifico dello studio**
- **Numero di pazienti necessari**
- **Tempo ragionevole in cui completare l'arruolamento**
- **Tipo di trattamento**
- **Procedure diagnostiche necessarie**
- **Strategia di selezione dei pazienti**

# Fattibilità Vs Precisione

- **Ottenimento di una popolazione il più possibile omogenea:**
  - ✓ risultati della sperimentazione solo in parte influenzati dalla variabilità della popolazione in studio.
- **Riduzione delle restrizioni per l'inserimento dei pazienti in studio:**
  - ✓ poste le basi per la generalizzazione dei risultati.

 **SCUOLA DI METODOLOGIA DELLA RICERCA CLINICA**  
2025 - 11<sup>a</sup> EDIZIONE

FORMAZIONE DI BASE (Core School) - B2 - 2° Modulo



**VENERDÌ 14 - SABATO 15 FEBBRAIO 2025**  
NEGRAR DI VALPOLICELLA (VR)  
Centro Formazione IRCCS "Sacro Cuore - Don Calabria"

- ✓ Fattibilità e Rilevanza
- ✓ Obiettivi
- ✓ Disegno di studio
- ✓ Procedure di assegnazione
- ✓ Endpoints
- ✓ Criteri di Selezione
- ✓ **Protocollo diagnostico terapeutico**
- ✓ Dimensionamento Campionario

## **Protocollo Diagnostico**

- **Procedure di screening**
- **Determinazioni basali**
- **Procedure di follow-up**

## **Protocollo Terapeutico**

- **Dettaglio dei trattamenti/procedure previsti**
- **Eventuali modificazioni di dose/schedule**

 **SCUOLA DI METODOLOGIA DELLA RICERCA CLINICA**  
2025 - 11<sup>a</sup> EDIZIONE

FORMAZIONE DI BASE (Core School) - B2 - 2° Modulo



**VENERDÌ 14 - SABATO 15 FEBBRAIO 2025**  
NEGRAR DI VALPOLICELLA (VR)  
Centro Formazione IRCCS "Sacro Cuore - Don Calabria"

- ✓ Fattibilità e Rilevanza
- ✓ Obiettivi
- ✓ Disegno di studio
- ✓ Procedure di assegnazione
- ✓ Endpoints
- ✓ Criteri di Selezione
- ✓ Protocollo diagnostico terapeutico
- ✓ **Dimensionamento Campionario**

# DIMENSIONAMENTO CAMPIONARIO

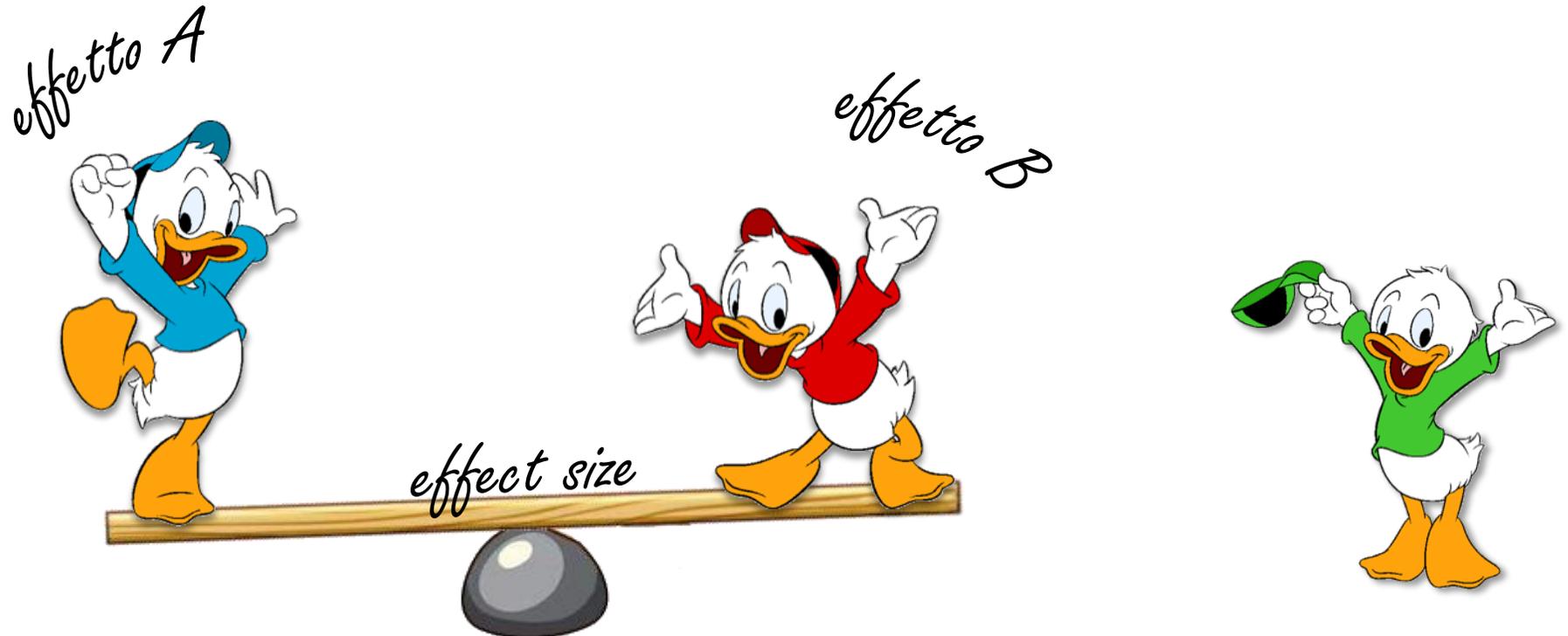
*Punti caratterizzanti:*

- ✓ definizione del **livello basale di efficacia** (stima dell'effetto nel gruppo di controllo)
- ✓ **beneficio minimo** di interesse clinico (a favore del trattamento sperimentale) che si intende dimostrare

# DIMENSIONAMENTO CAMPIONARIO

*Punti caratterizzanti:*

- ✓ definizione del **livello basale di efficacia** (stima dell'effetto nel gruppo di controllo)
- ✓ **beneficio minimo** di interesse clinico (a favore del trattamento sperimentale) che si intende dimostrare



# EFFECT SIZE

Ipotizziamo di voler osservare i livelli di dolore post-operatorio tra intervento chirurgico laparoscopico o in aperto.

La differenza tra i punteggi in media la esprimiamo come:

$$\text{Media}_{\text{aperto}} - \text{Media}_{\text{laparoscopia}}$$

# EFFECT SIZE

Ipotizziamo che la **differenza in media** tra i punteggi della scala **VAS** sia di **3**.

Se la scala VAS va da **1 a 10**, 3 punti sono tanti.

Ma se la scala va da **1 a 100**?

Per riuscire a distinguere tra queste due ipotesi, occorre prendere in considerazione anche la variabilità (deviazione standard, SD).

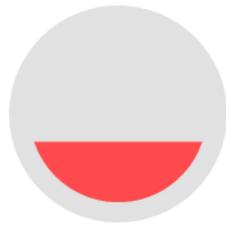
$$\text{Cohen's } d = \frac{\text{Media}_{\text{aperto}} - \text{Media}_{\text{laparoscopia}}}{SD_{\text{pooled}}}$$

# EFFECT SIZE

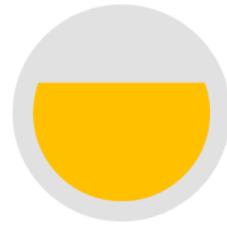
Effetto **grande**: Cohen's  $d = \frac{3}{2} = 1.5$

Effetto **piccolo**: Cohen's  $d = \frac{3}{20} = 0.15$

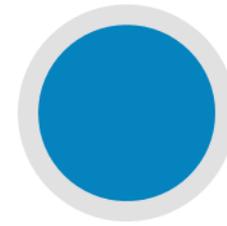
# EFFECT SIZE



Small  
0.2



Medium  
0.5



High  
0.8

Rappresentazione Cohen's d

<https://rpsychologist.com/cohend/>

# DIMENSIONAMENTO CAMPIONARIO

## *Punti caratterizzanti:*

- ✓ definizione del **livello basale di efficacia** (stima dell'effetto nel gruppo di controllo)
- ✓ **beneficio minimo** di interesse clinico (a favore del trattamento sperimentale) che si intende dimostrare
- ✓ **dimensione (accettabile) dell'errore di 1° tipo = livello di significatività statistica**
  - quando il valore di **p** risultante dal test di significatività è più piccolo del valore soglia (usualmente 5%), si considera lo studio positivo;
  - se il valore di **p** è maggiore del 5%, si considera lo studio negativo
  - **non ha niente a che vedere con l'importanza clinica dell'effetto osservato**
- ✓ **potenza statistica** (1 meno errore di 2° tipo) che si intende perseguire
  - usualmente fissata all'80%

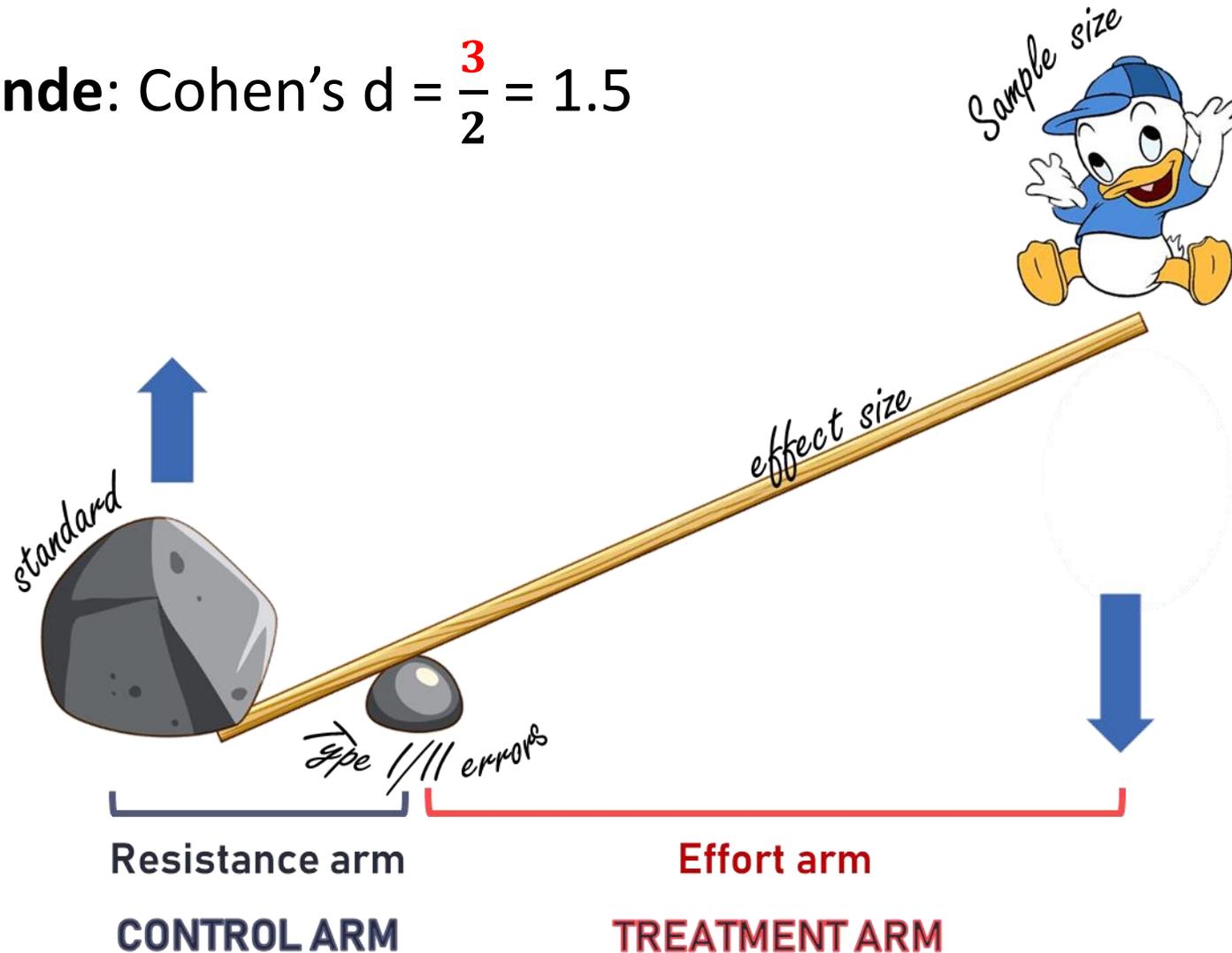
# DIMENSIONAMENTO CAMPIONARIO

## *Punti caratterizzanti:*

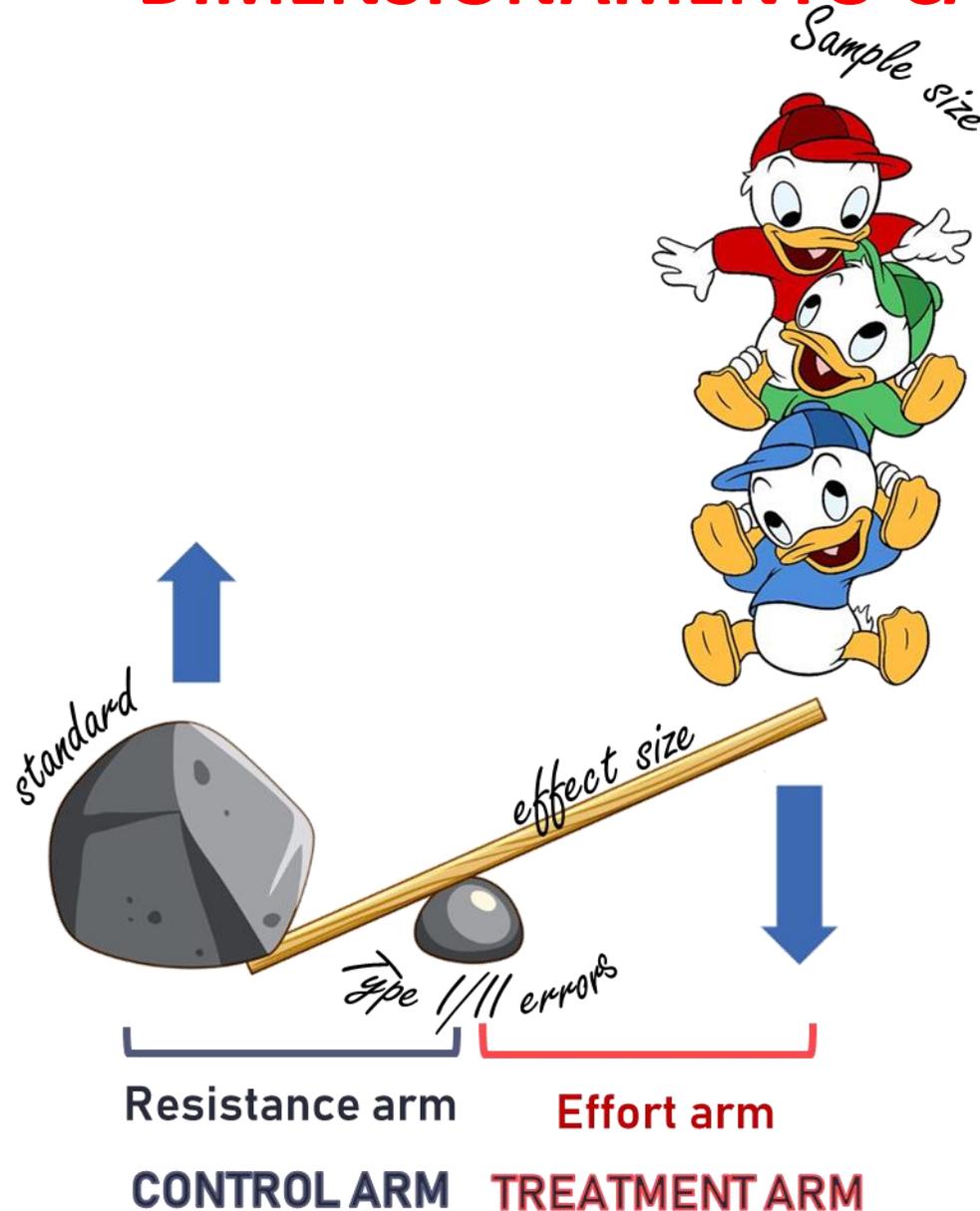
- ✓ definizione del **livello basale di efficacia** (stima dell'effetto nel gruppo di controllo)
- ✓ **beneficio minimo** di interesse clinico (a favore del trattamento sperimentale) che si intende dimostrare
- ✓ dimensione (accettabile) dell'errore di 1° tipo = **livello di significatività statistica**
  - quando il valore di p risultante dal test di significatività è più piccolo del valore soglia (usualmente 5%), si considera lo studio positivo;
  - se il valore di p è maggiore del 5%, si considera lo studio negativo
  - non ha niente a che vedere con l'importanza clinica dell'effetto osservato
- ✓ **potenza statistica** (1 meno errore di 2° tipo) che si intende perseguire
  - usualmente fissata all'80%

# DIMENSIONAMENTO CAMPIONARIO

Effetto grande: Cohen's  $d = \frac{3}{2} = 1.5$



# DIMENSIONAMENTO CAMPIONARIO



Effetto piccolo:

$$\text{Cohen's } d = \frac{3}{20} = 0.15$$

# DIMENSIONAMENTO CAMPIONARIO

**Calcolo numerosità campionaria**

<https://rpsychologist.com/d3/nhst/>

