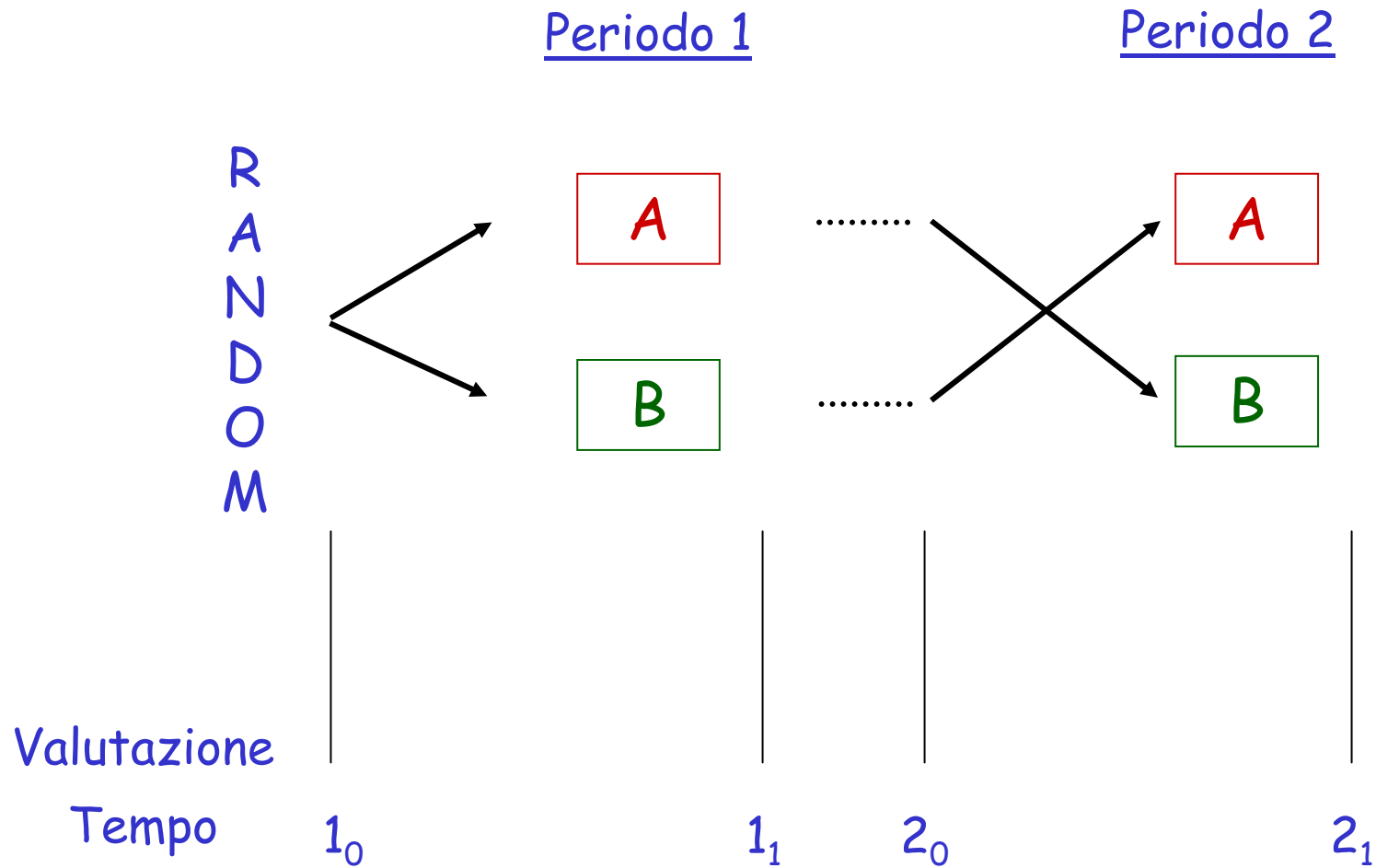


Confronto fra soggetti o
entro soggetti?

Gli studi crossover



Gli studi crossover

Presupposto

- Il confronto è fra i dati appaiati entro-paziente
- Comparabilità fra le somministrazioni successive
 - effetto di trascinamento ('carry-over')
 - effetto di periodo

Gli studi crossover: quando?

- Rapido effetto del trattamento e rapida scomparsa dell'effetto
- Intervallo sufficientemente lungo fra le somministrazioni successive ('washout')
- Eventuale ripetizione dei trattamenti ad intervalli variabili
- Irrilevante proporzione di pazienti perduti allo studio
- Randomizzazione dell'ordine di trattamento

Quali confronti?

L'effetto' del trattamento ...

... non è misurabile direttamente

... può essere definito solo rispetto a una qualche alternativa

... va definito operativamente: va definita cioè a quale delle possibili risposte si fa riferimento quando si valuta l'efficacia

Le domande di efficacia

- Superiorità (o di differenza)
- Non inferiorità (o di equivalenza)

Il disegno secondo la domanda di efficacia: Superiorità

Domanda

- L'uso del nuovo farmaco comporta un **beneficio clinico** per i pazienti?

Controllo

Nulla o placebo

Comparabilità degli effetti

Placebo

Ogni trattamento privo di attività specifica per la condizione trattata che è deliberatamente impiegato per i suoi effetti psicologici o psicofisiologici.

Nella sperimentazione clinica il placebo viene utilizzato nel gruppo di controllo ed è indistinguibile dal trattamento sperimentale in ogni sua caratteristica (aspetto, sapore, odore, ecc.)

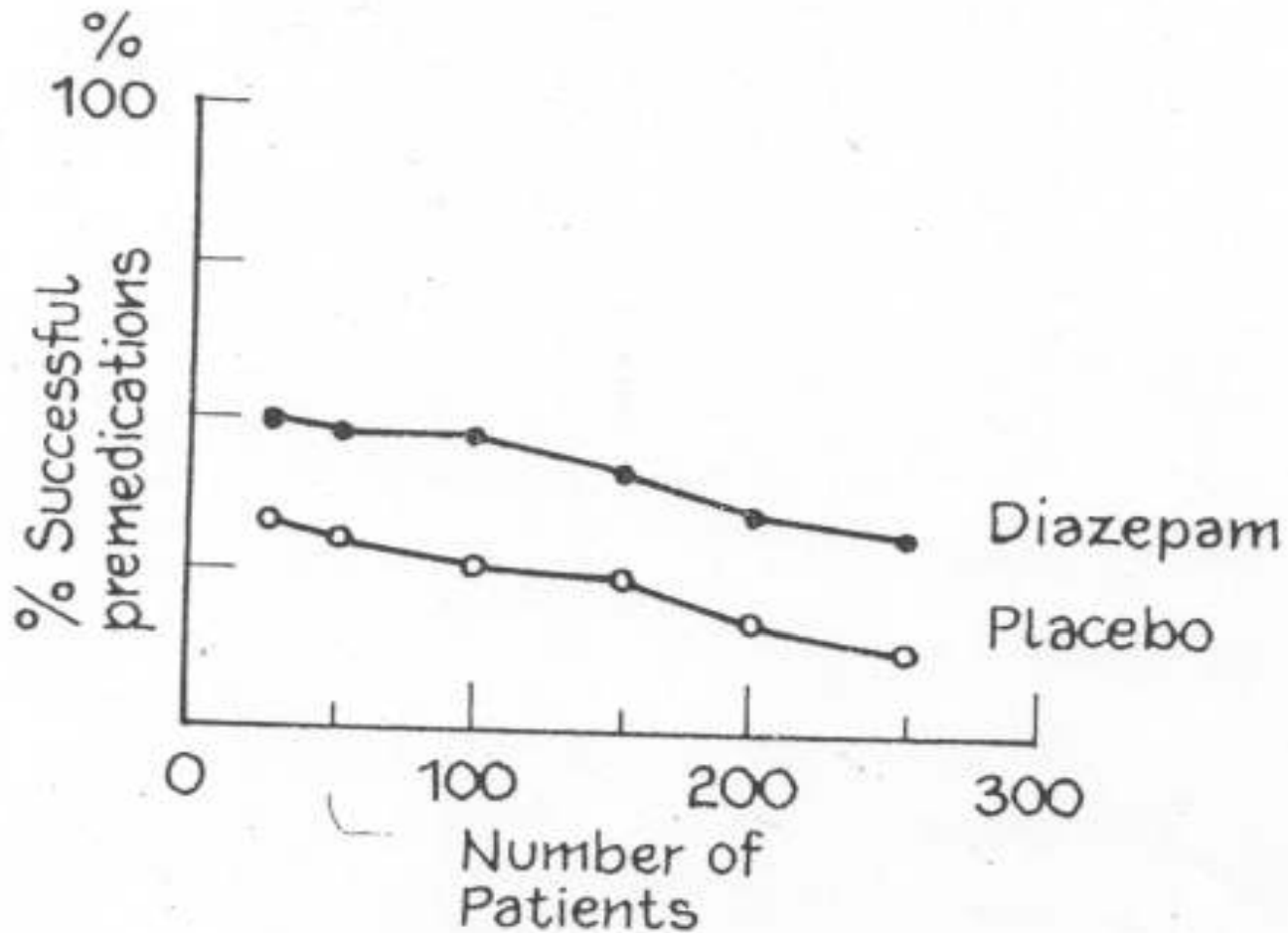
Comparabilità della valutazione

Studi in doppio-cieco (double-blind)

Studi in cui né il malato né il medico (né chiunque valuti la risposta al trattamento) sono a conoscenza del trattamento che il malato sta effettivamente ricevendo.

- Malato: cooperazione allo studio, risposta clinica
- Medico: modificazioni di dose, frequenza dei controlli, continuità della terapia, risposta clinica
- La distorsione potenziale è tanto maggiore quanto più soggettiva è la risposta

Variazione nelle modalità di valutazione degli esiti



Percentuale cumulativa di successi con diazepam e placebo secondo il giudizio dell'endoscopista (Peter et al. 1978)

Il disegno secondo la domanda di efficacia: Superiorità

Domanda

- L'uso del nuovo farmaco comporta un beneficio clinico per i pazienti?
- Il nuovo farmaco è più efficace di altri farmaci?

Controllo

Nulla o placebo

Il migliore trattamento disponibile



European Journal of Clinical Pharmacology

Publisher: Springer Berlin / Heidelberg

ISSN: 0031-6970 (Paper) 1432-1041 (Online)

DOI: 10.1007/s00228-002-0497-7

Issue: Volume 58, Number 6

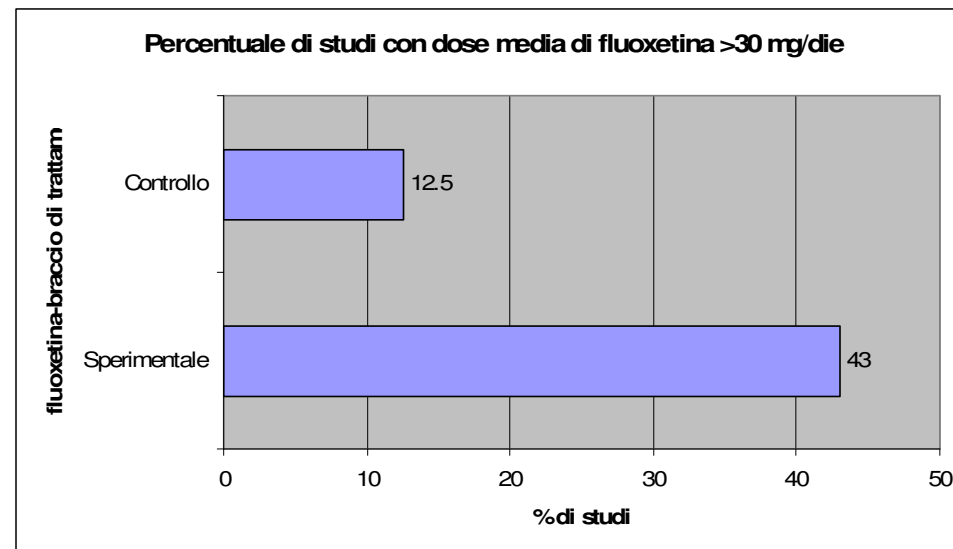
Date: September 2002

Pages: 379 - 386

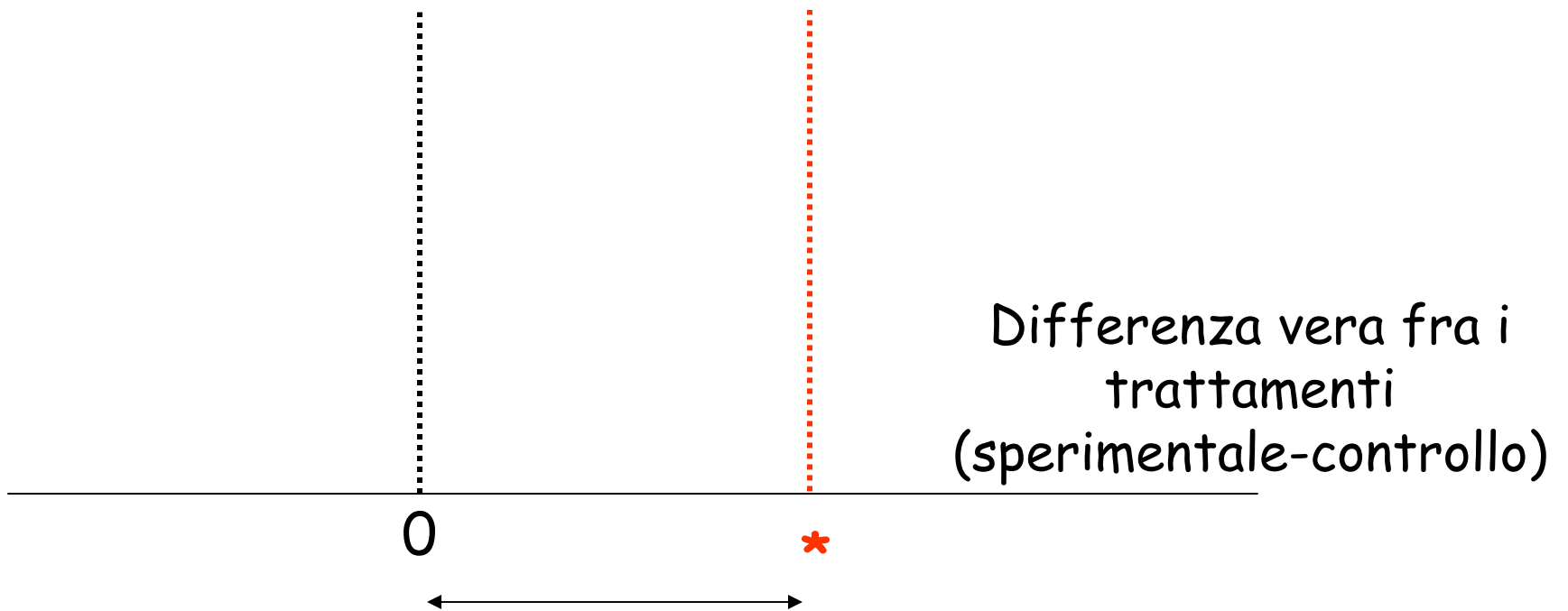
Fluoxetine dose and outcome in antidepressant drug trials

Corrado Barbui, Matthew Hotopf, Silvio Garattini

Results. The systematic search yielded 103 randomised trials. Studies in which fluoxetine was the experimental drug adopted a higher dose regimen than group-2 studies. I



Le domande di efficacia: Superiorità



Minima differenza (clinicamente rilevante) che lo studio è in grado di riconoscere con una data probabilità

Le domande di efficacia: Non inferiorità

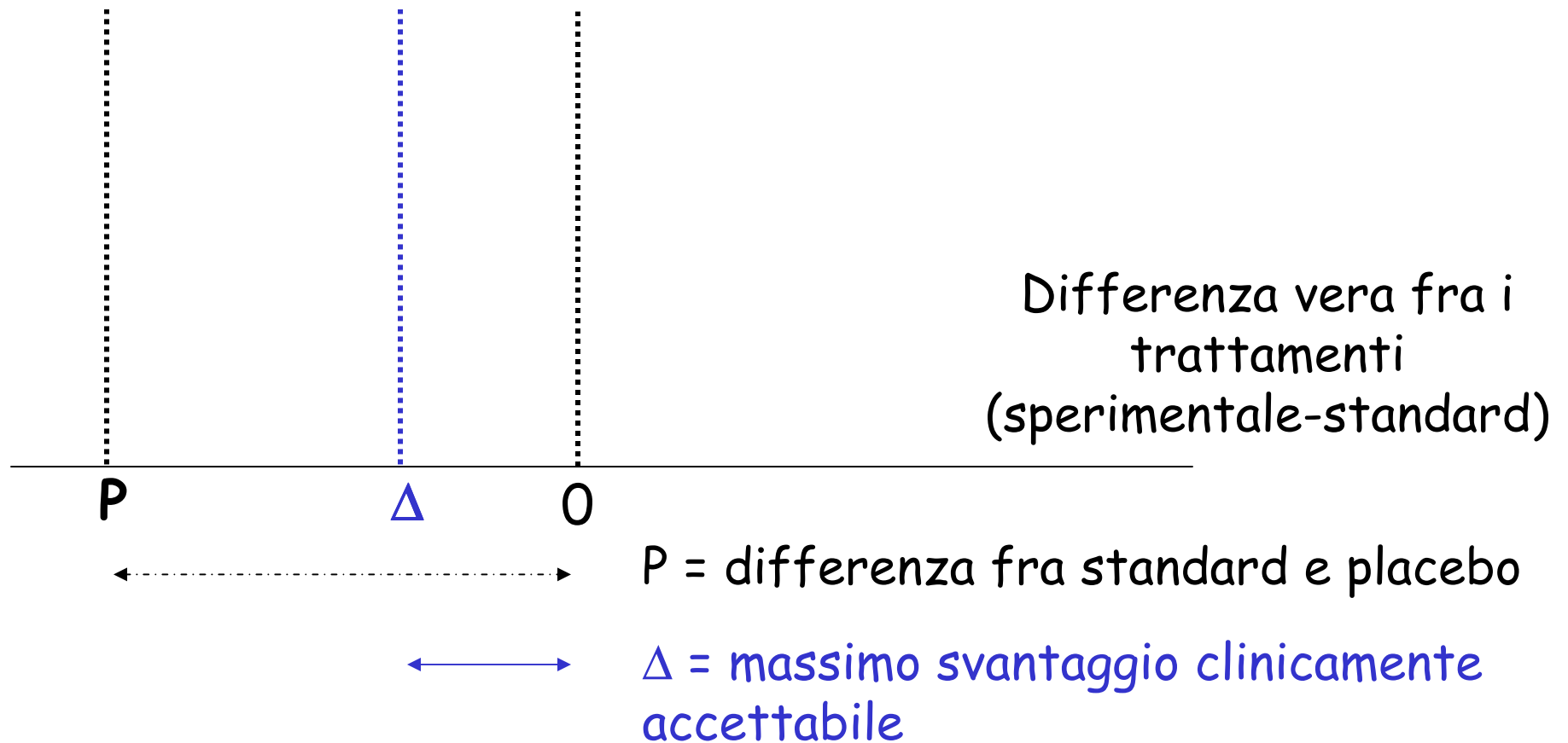
Domanda

- Il nuovo farmaco è altrettanto efficace di altri farmaci ma con minori effetti collaterali (o minori disagi o minori costi)?

Controllo

Il migliore
trattamento
disponibile

Le domande di efficacia: Non inferiorità



Quali risposte?

L'effetto' del trattamento ...

... non è misurabile direttamente

... può essere definito solo rispetto a una qualche alternativa

... va definito operativamente: va definita cioè a quale delle possibili risposte si fa riferimento quando si valuta l'efficacia

'Endpoint' primari e secondari

Endpoint primario

E' la variabile in grado di fornire l'informazione più convincente e clinicamente rilevante sull'obiettivo primario dello studio

Su di esso si pianifica la numerosità dello studio

Endpoint secondari

Sono misure aggiuntive associate all'obiettivo primario o misure di efficacia su obiettivi secondari

An-Wen Chan, MD, DPhil

Asbjørn Hróbjartsson, MD, PhD

Mette T. Haahr, BSc

Peter C. Gøtzsche, MD, DrMedSci

Douglas G. Altman, DSc

Empirical Evidence for Selective Reporting of Outcomes in Randomized Trials

Comparison of Protocols to Published Articles

Figure 2. Total Number of Outcomes per Trial

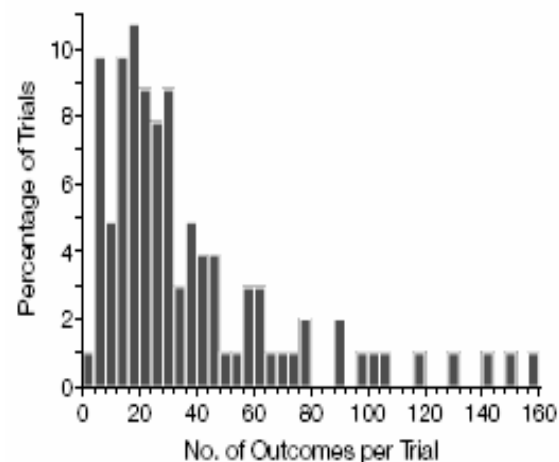


Table 5. Proportion of Trials With Major Discrepancies in the Specification of Primary Outcomes When Comparing Protocols and Published Articles

Discrepancy in Published Articles Relative to Protocols	Trials With Discrepancies for ≥ 1 Primary Outcome, No. (%) [*]
Primary outcomes specified in protocols (n = 76 trials)	
Any change to protocol-defined primary outcome	40 (53)
Reported as nonprimary in published articles	26 (34)
Omitted from published articles	20 (26)
Primary outcomes specified in published articles (n = 63 trials)	
Any new primary outcome defined in published articles	21 (33)
Changed from nonprimary in protocol to primary in published articles	12 (19)
Not mentioned in protocol	11 (17)
Any discrepancy in primary outcome (n = 82 trials) [†]	51 (62)

^{*}Trials often defined >1 primary outcome in protocols and published articles.

[†]Primary outcomes defined in either protocols or published articles.

'Endpoint' clinici maggiori e surrogati

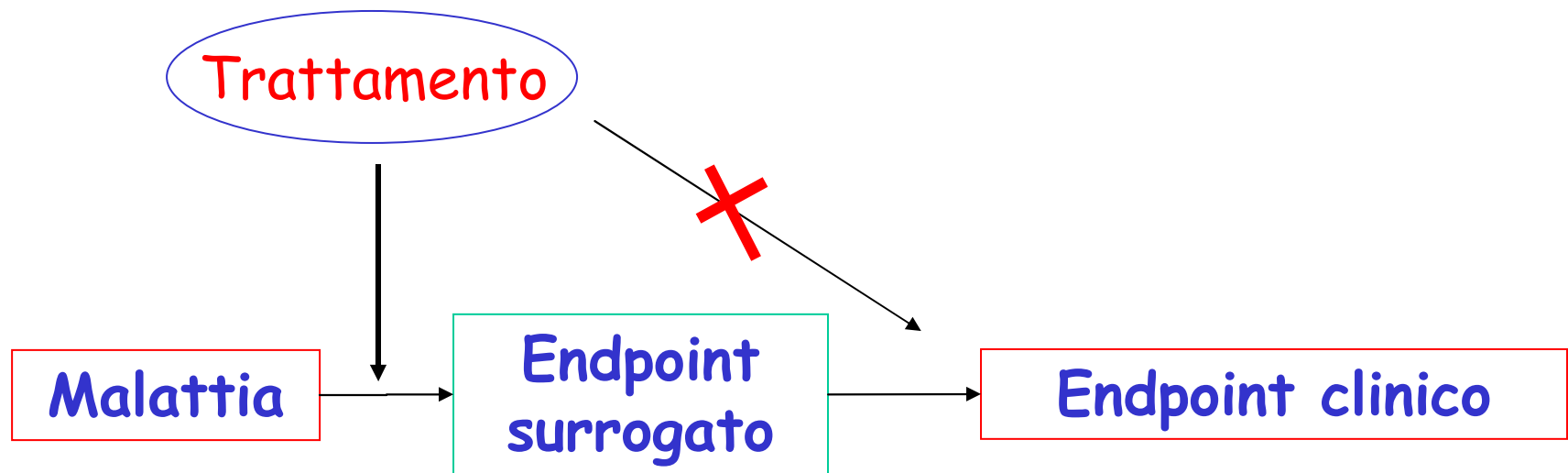
Endpoint clinici maggiori

Forniscono una misura diretta del beneficio clinico legato al trattamento

Endpoint surrogati

Forniscono una misura indiretta dell'effetto in situazioni in cui la rilevazione diretta dell'effetto clinico non è fattibile o conveniente (ICH E9)

'Endpoint' clinici surrogati



'Endpoint' composti (o combinati)

Endpoint 'artificiali' costruiti integrando o combinando insieme più endpoint singoli in una qualche maniera clinicamente rilevante

L'evento si considera avvenuto se si osserva uno qualsiasi degli endpoint singoli

Esempi

Lesioni neurologiche focali

Comparsa di afasia, oppure paralisi di nervi cranici, oppure monoparesi, oppure emiparesi, oppure atassia severa

Tempo alla progressione clinica

Tempo intercorrente fra la randomizzazione e l'evento più precoce tra morte, progressione in AIDS o comparsa di patologie AIDS-correlate

Tempo alla sospensione del trattamento

Tempo intercorrente fra la randomizzazione e l'evento più precoce tra insuccesso virologico e sospensione definitiva del trattamento in seguito a tossicità inaccettabile

'Endpoint' composti: problemi

- difformità nella costruzione dell'endpoint
- diluizione dell'effetto in presenza di difformità tra i componenti
- inappropriata attribuzione dell'effetto del trattamento a tutti i singoli componenti
- dipendenza del risultato da uno o più componenti clinicamente meno rilevanti, ma più frequenti
- dipendenza del risultato da endpoint soggettivi

Quali e quanti
soggetti?

Criteri di inclusione

Poco selettivi

- Minore omogeneità dei malati
- Maggiore numerosità
- Minore efficienza
- Maggiore generalizzabilità

Molto selettivi

- Maggiore omogeneità dei malati
- Minore numerosità
- Maggiore efficienza
- Minore generalizzabilità

Criteri di esclusione

- rischio aggiuntivo non giustificato
- impraticabilità di almeno uno dei trattamenti
- difficoltà nei controlli del follow up
- scarsa disponibilità a collaborare
- (prevedibile ridotta aderenza al trattamento)
- (caratteristiche demografiche)

La popolazione campionata

Popolazione obiettivo

Criteria di selezione

Popolazione in studio

*Convenienza/Disponibilità
Consenso informato*

Popolazione campionata

Quali effetti ha la scelta della popolazione?

VALIDITA'

Il confronto non dipende dalla popolazione campionata

I gruppi sono comparabili?
(randomizzazione)

GENERALIZZABILITA'

I partecipanti ad uno studio clinico rappresentano un campione 'conveniente' piuttosto che un campione 'rappresentativo'

Vanno descritti i soggetti partecipanti
(Pop. campionata)

Le 'stime' nei singoli bracci non sono giustificate