

C.I. di Metodologia clinica

I metodi per la misura dell'efficacia e della tollerabilità delle terapie

Obiettivo

Conoscere ed utilizzare i principali strumenti per analizzare criticamente i risultati degli studi clinici di valutazione dell'efficacia degli interventi medici



1 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 1



I metodi per la misura della diagnosi

Alla fine di questa lezione dovrete essere in grado di:

- Discutere finalità e modalità delle diverse fasi di sviluppo di un trattamento
- Discutere i principali disegni sperimentali per valutare l'efficacia di un trattamento
- Conoscere e applicare le principali tecniche di randomizzazione

2 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 1





DEXAMETHASONE IN ADULTS WITH BACTERIAL MENINGITIS

N Engl J Med 2002;347:1549-56

Background

Mortality and morbidity rates are high among adults with acute bacterial meningitis. ... The paucity of data precludes a recommendation that dexamethasone be administered routinely in adults with bacterial meningitis.

We conducted a study to determine whether adjunctive dexamethasone treatment improves the outcome in such patients.

Methods

We conducted a prospective, randomized, double-blind, multicenter trial of adjuvant treatment with dexamethasone, as compared with placebo, in adults with acute bacterial meningitis. Dexamethasone (10 mg) or placebo was administered 15 to 20 minutes before or with the first dose of antibiotic and was given every 6 hours for four days. The primary outcome measure was the score on the Glasgow Outcome Scale at eight weeks. Analyses were performed on an intention-to-treat basis.

3 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 1

Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk
for Vascular EventsThe NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

N Engl J Med 2008;358:1547-59

Background

In patients who have vascular disease or high-risk diabetes without heart failure, angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitors reduce mortality and morbidity from cardiovascular causes, but the role of angiotensin-receptor blockers (ARBs) in such patients is unknown.

We evaluated whether the ARB telmisartan was not inferior to the ACE inhibitor ramipril and whether a combination of the two drugs was superior to ramipril alone as a treatment to prevent vascular events in high-risk patients who had cardiovascular disease or diabetes mellitus but did not have heart failure.

Methods

After a 3-week, single-blind run-in period, patients underwent double-blind randomization, with 8576 assigned to receive 10 mg of ramipril per day, 8542 assigned to receive 80 mg of telmisartan per day, and 8502 assigned to receive both drugs (combination therapy). The primary composite outcome was death from cardiovascular causes, myocardial infarction, stroke, or hospitalization for heart failure.

4 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 1



Tamoxifen in treatment of hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial

Lancet 1998; **352**: 17–20

Background

Results from small randomised trials on tamoxifen in the treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) are conflicting. We studied whether the addition of tamoxifen to best supportive care prolongs survival of patients with HCC.

Methods

Patients with any stage of HCC were eligible, irrespective of locoregional treatment. Randomisation was centralised, with a minimisation procedure accounting for centre, evidence of disease, and time from diagnosis. Patients were randomly allocated best supportive care alone or in addition to tamoxifen. Tamoxifen was given orally, 40 mg per day, from randomisation until death.

5 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 1



Disegni di studio

Studi descrittivi

- Analisi di dati correnti
- Serie di casi
- Sorveglianza sanitaria
- Indagine di prevalenza

Studiano la distribuzione geografica, temporale e demografica delle malattie

Studi analitici

Studi osservazionali

- ecologici
- trasversali
- caso-controllo
- coorte

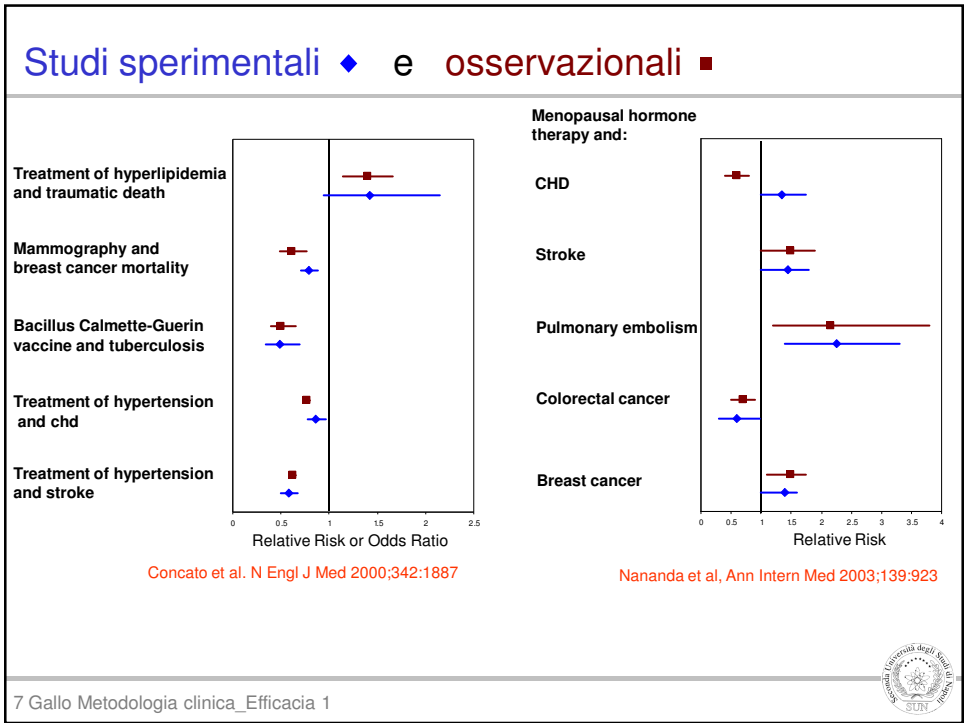
Studi sperimentali

- non controllati
- controllati non randomizzati
- controllati randomizzati

Valutano la relazione tra intensità di esposizione a un fattore e frequenza dell'esito

6 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 1





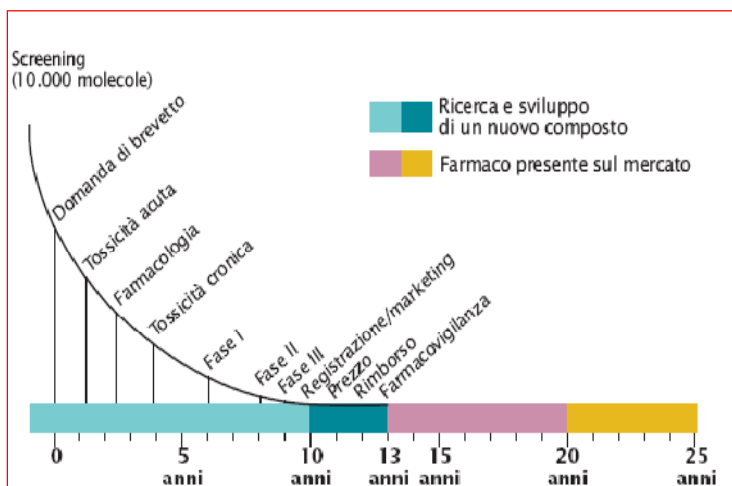
C.I. di Metodologia clinica

I metodi per la misura dell'efficacia e della tollerabilità delle terapie

Come si sviluppa un nuovo farmaco?

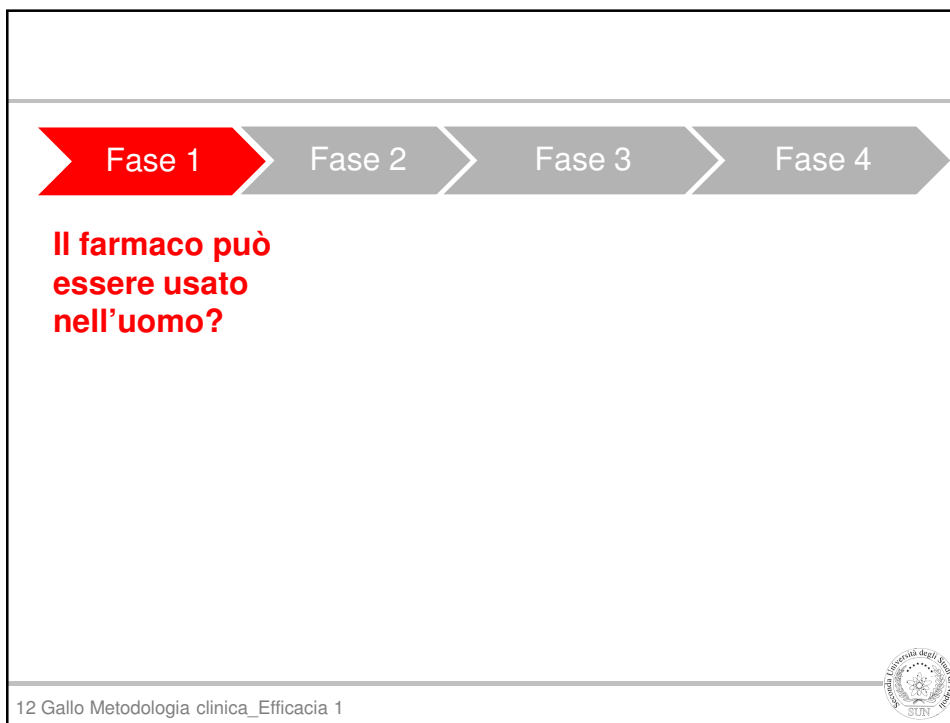
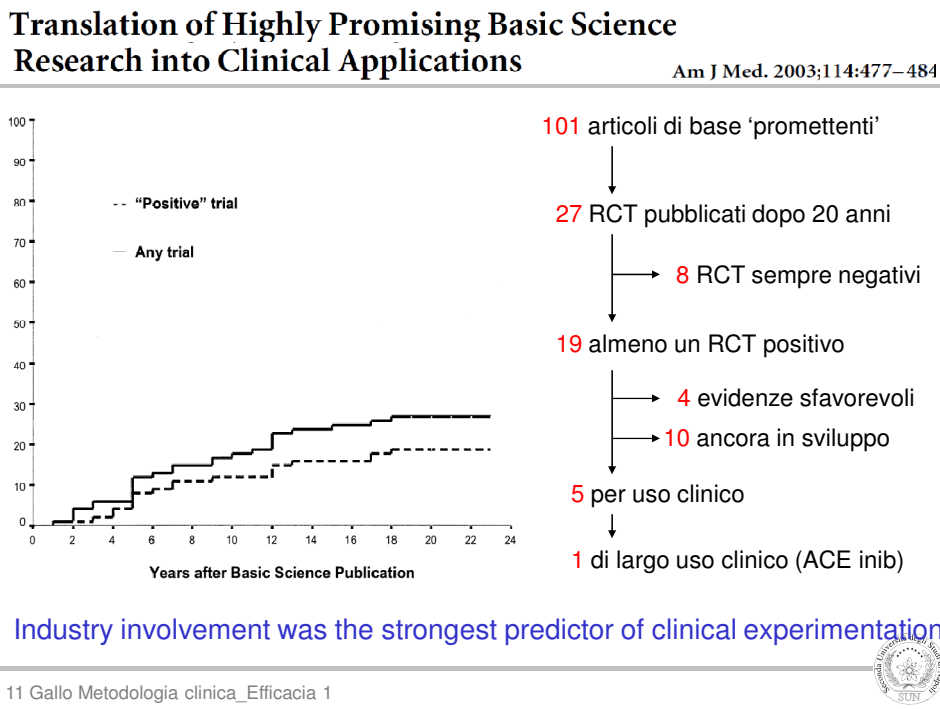



9 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 1



10 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 1









Fase 1 **Fase 2** Fase 3 Fase 4

Il farmaco può essere usato nell'uomo?

Il farmaco agisce sulla malattia?



13 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 1




Fase 1 Fase 2 **Fase 3** Fase 4

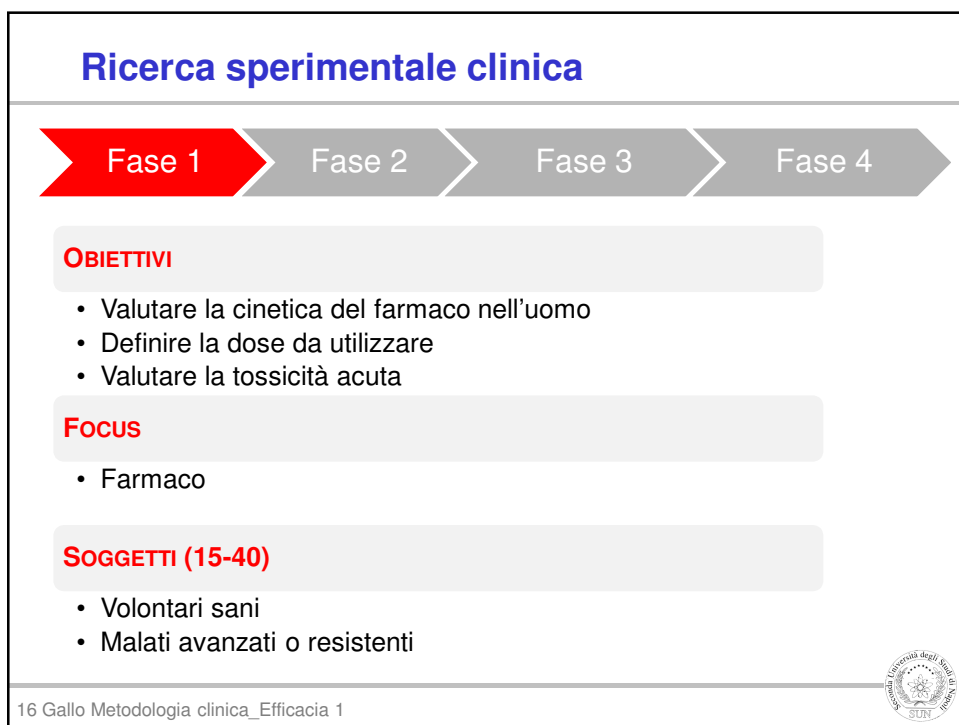
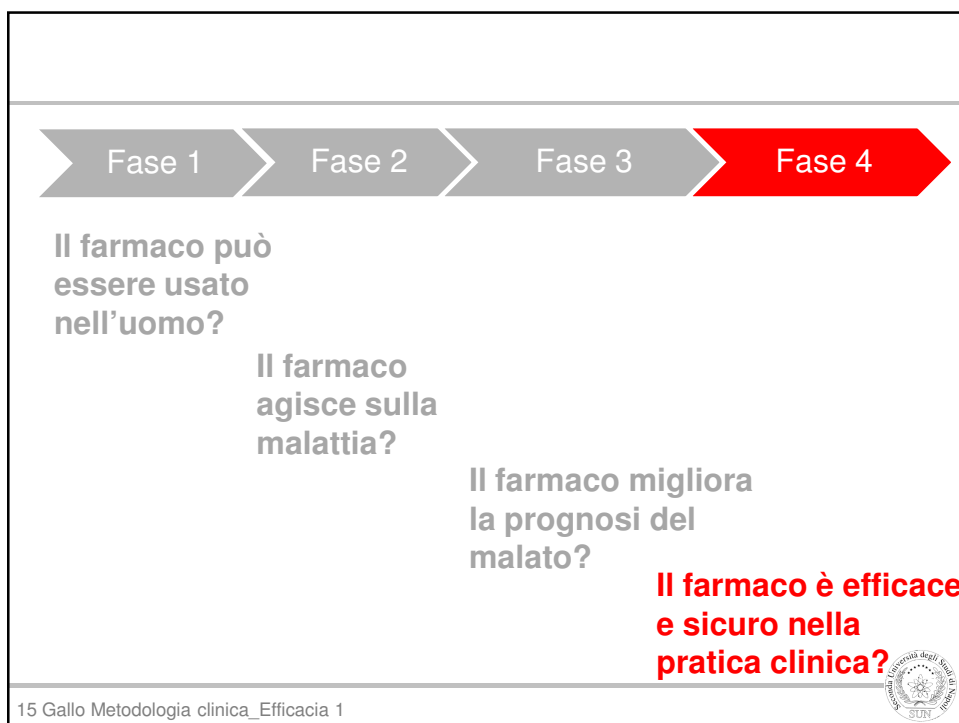
Il farmaco può essere usato nell'uomo?

Il farmaco agisce sulla malattia?

Il farmaco migliora la prognosi del malato?



14 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 1



Ricerca sperimentale clinica

Fase 1

Fase 2

Fase 3

Fase 4

OBIETTIVI

- Valutare se il nuovo trattamento è sufficientemente promettente da avviare una sperimentazione su larga scala
- Valutare l'attività terapeutica
- Valutare la tossicità acuta

FOCUS

- Malattia

SOGGETTI (30-100)

- Malati

17 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 1



Ricerca sperimentale clinica

Fase 1

Fase 2

Fase 3

Fase 4

ATTIVITA' TERAPEUTICA

Capacità del trattamento di indurre le modificazioni della malattia grazie alle quali si presume che l'ammalato possa avere un beneficio

Patologia

Ipertensione

Cancro

AIDS

Epatiti croniche

Attività

Riduzione della PA

Riduzione della massa

Aumento dei CD4

Riduzione della carica virale

18 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 1



Ricerca sperimentale clinica

OBIETTIVI

- Valutare l'efficacia terapeutica (in condizioni controllate)
- Valutare la tossicità a breve e medio termine


FOCUS

- Malato

SOGGETTI (DIVERSE CENTINAIA O MIGLIAIA)

- Malati

19 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 1




Ricerca sperimentale clinica

EFFICACIA TERAPEUTICA

Capacità del trattamento di indurre un beneficio clinico negli ammalati ai quali viene somministrato

<u>Patologia</u>	<u>Efficacia</u>	<u>Attività</u>
Iperensione	< incidenza/mortalità CV	< PA
Cancro	> sopravvivenza	< massa tumorale
AIDS	< progressione clinica	> CD4
Epatiti croniche	< progressione a cirrosi	< carica virale

20 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 1



Ricerca sperimentale clinica

Fase 1

Fase 2

Fase 3

Fase 4

OBIETTIVI

- Post-registrativa
- Valutare l'efficacia terapeutica (nella pratica clinica)
- Valutare la tossicità a medio e lungo termine (farmacovigilanza)

FOCUS

- Malato

SOGGETTI (MOLTE MIGLIAIA)

- Malati

21 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 1



N° pazienti richiesto per scoprire 1, 2, 3 casi di reazioni avverse

<i>Incidenza attesa di ADRs</i>	<i>N° di pazienti da osservare per rilevare 1, 2, 3 eventi</i>		
	1	2	3
<i>1 in 100</i>	300	480	650
<i>1 in 200</i>	600	960	1.300
<i>1 in 1000</i>	3.000	4.800	6.500
<i>1 in 2000</i>	6.000	9.600	13.000
<i>1 in 10000</i>	30.000	48.000	65.000

22 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 1

