

## 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 3



## I metodi per la misura della diagnosi

Alla fine di questa lezione dovrete essere in grado di:

- Discutere i criteri di in/esclusione di uno studio alla luce della generalizzabilità dei risultati
- Indicare i principali elementi che contribuiscono a determinare la numerosità di uno studio
- Distinguere gli approcci 'intentio-to-treat' e 'per-protocol' nell'analisi dei risultati
- Riconoscere le principali misure assolute e relative dell'efficacia di un trattamento

2 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 1



## C.I. di Metodologia clinica

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

Quali e quanti soggetti studiare?



3 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 3



## Criteri di inclusione

### Molto selettivi

- Pazienti omogenei
- Criteri diagnostici rigorosi
- Minore numerosità
- Maggiore efficienza
- Minore generalizzabilità
- Ridotta diluizione dell'effetto

### Poco selettivi

- Pazienti eterogenei
- Secondo pratica clinica
- Maggiore numerosità
- Minore efficienza
- Maggiore generalizzabilità
- Reclutamento più facile

4 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 3



## La numerosità



- deve essere sufficientemente elevata da garantire un risultato attendibile
- va definita prima dell'inizio dello studio e giustificata nel protocollo
- è comunque possibile prevedere una riduzione della numerosità nel corso dello studio (disegni sequenziali e adattativi)

5 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 3



## Perché si calcola la numerosità campionaria?


Per assicurare che il numero di soggetti coinvolti nello studio clinico permetta di rispondere adeguatamente al quesito di interesse, considerando che:

- uno studio di dimensioni limitate avrà una probabilità elevata di non riuscire a riconoscere un trattamento promettente.
- uno studio di dimensioni eccessive è più complesso e costoso e rischia di sottoporre un eccessivo numero di soggetti ad un trattamento non efficace.

6 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 3



7 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 3



## La numerosità aumenta


con il diminuire dell'errore  $\alpha$

con l'aumentare della potenza  $1 - \beta$

con il diminuire della differenza  $\delta$

# pazienti per gruppo (log-rank test)  
S controlli = 0.50    **delta = 0.20**    **delta = 0.15**

8 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 3



## Numerosità inadeguata

- Fattibilità anche con poche risorse
- Attendibilità dei risultati minore
- Alto rischio di falsi negativi e di falsi positivi
- Solo grandi differenze possono essere dimostrate o escluse in modo attendibile
- Frequente confusione interpretativa tra assenza di differenza ed equivalenza

9 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 3



### DEXAMETHASONE IN ADULTS WITH BACTERIAL MENINGITIS

Calculation of the required sample size was based on the assumption that dexamethasone would reduce the proportion of patients with an unfavorable outcome from 40 to 25 percent. With a two sided test, an alpha level of 0.05, and a power of 80 percent, the analysis required 150 patients per group.

### **Tamoxifen in treatment of hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial**

The planned sample size was about 480 patients. This number was calculated on the basis of: expected 1-year survival in the control group being 50%; minimum detectable difference in the tamoxifen arm being 11% above or below that of the control group; planned duration of enrolment being 2 years; planned duration of follow-up after closing the enrolment being 8 months; planned rates of loss of patient being 5%; statistical power being 80%; and two-tailed type I error of 5%.

10 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 3



### Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk of Vascular Events

The number of patients was based on the rate of primary outcome associated with ramipril equal to 0.0397 per year (HOPE trial).

A determination of noninferiority required a hazard ratio for telmisartan as compared with ramipril that was below a predefined margin, with most of ramipril's effect, as compared with placebo, retained by telmisartan.

.....

A margin of 1.13 ensured that telmisartan retained at least half the effect of ramipril.

.....

The original planned sample size of 7800 patients who were followed for a mean of 4.5 years provided a power of 93% for the superiority hypothesis, if the hazard ratio was 0.87. For noninferiority, the expected power was 89%, for a hazard ratio of 1.00.

11 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 3



## Nessuno è perfetto!

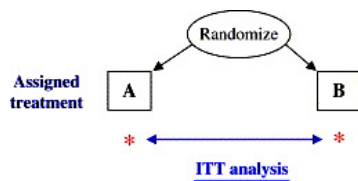
- Non aderenza al trattamento
- Non aderenza al follow up
- Rifiuto del consenso
- Errori nella randomizzazione
- Osservazioni incomplete o mancanti
- .....



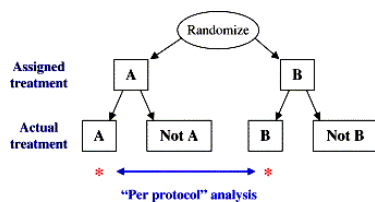
12 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 3



## Analisi 'intention-to-treat' (ITT) vs 'per protocol' (PP)



\* : indicates groups being compared in analysis



\* : indicates groups being compared in analysis

Sono valutabili tutti i malati randomizzati, che hanno assunto almeno una dose del trattamento assegnato e che hanno almeno una valutazione post-basale.

I malati sono analizzati in accordo con il trattamento assegnato.

Sono valutabili solo i malati randomizzati, che hanno rispettato il protocollo di studio

13 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 3



## Analisi 'intention-to-treat' (ITT) vs 'per protocol' (PP)

### ITT

- conserva gli effetti della randomizzazione sulla comparabilità
- misura l'effetto 'vero' del trattamento
- 'dilution bias'
- conservativo negli studi di superiorità

### PP

- misura l'effetto 'teorico' del trattamento nei pazienti 'ideali'
- 'selection bias'
- conservativo negli studi di non inferiorità

14 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 3



## Selezione 'a posteriori' dei dati per l'analisi

### Mortalità a 5 anni secondo l'aderenza al trattamento prescritto

(Coronary Drug Project Research Group, 1980)

	Compliance		Totale
	<80%	>80%	
Placebo	882 (28.2)	1813 (15.1)	2695 (19.4)
Clofibrato	357 (24.6)	708 (15.0)	1065 (18.2)

15 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 3



## Selezione 'a posteriori' dei dati per l'analisi

### A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality

(Simpson SH et al. BMJ 2006; 333: 15)

21 studi  
46.847 partecipanti

8 studi con placebo  
19.633 partecipanti

#### Buona vs cattiva aderenza al trattamento (OR)

Trattamento efficace	0.55 (0.49 – 0.62)
Trattamento dannoso	2.90 (1.04 – 8.11)
Placebo	0.56 (0.43 – 0.74)

16 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 3



## Comparabilità

Per ottenere risultati validi i gruppi confrontati devono essere simili

### Problema

- Soggetti da selezionare
- Effetti da misurare
- Modalità di valutazione
- Analisi dei dati

### Azione

- Randomizzazione
- Placebo
- In cieco
- Intention-To-Treat

17 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 3



### DEXAMETHASONE IN ADULTS WITH BACTERIAL MENINGITIS

Analyses were performed on an intention-to-treat basis.

Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk or Vascular Events

The primary analysis used a time-to-event approach, counting the first occurrence of any component of the composite outcome, and included all randomized patients.

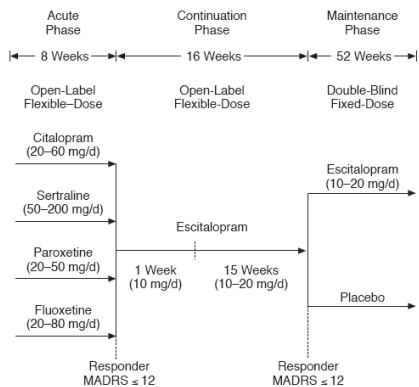
### **Tamoxifen in treatment of hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial**

Data were analysed on an intention-to-treat basis. All patients for whom follow-up information was available were included in the analysis, irrespective of their eligibility.

18 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 3



## Intention to treat?



### Escitalopram Maintenance Treatment for Prevention of Recurrent Depression: A Randomized, Placebo-Controlled Trial

*J Clin Psychiatry* 2006;67:1767-1775

Abbreviation: MADRS = Montgomery-Asberg Depression Rating Scale.

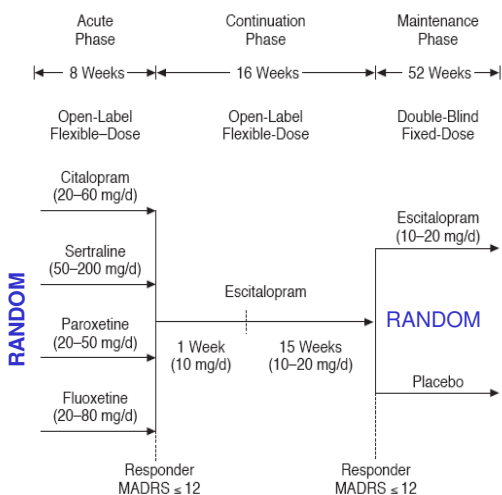
The intent-to-treat (ITT) population included all patients in the safety population who had at least 1 post-baseline MADRS assessment in the continuation phase or 1 post-randomization assessment in the maintenance phase.



### Escitalopram Maintenance Treatment for Prevention of Recurrent Depression: A Randomized, Placebo-Controlled Trial

Susan G. Kornstein, M.D.; Anjana Bose, Ph.D.; Dayong Li, Ph.D.; Khalil G. Saikali, Ph.D., M.B.A.; and Chetan Gandhi, Ph.D.

*J Clin Psychiatry* 2006;67:1767-1775



Responders to acute treatment with 1 of the SSRIs were eligible to directly enter the continuation phase of the trial.

At the end of the continuation phase, patients who continued to meet response criteria were eligible to enter the maintenance phase

Abbreviation: MADRS = Montgomery-Asberg Depression Rating Scale.



## Il 'terzo grado' dei dati

**“If you torture your data long enough, they will tell you whatever you want to hear”**

### *Opportunistic*

Confrontare tutto, trovare un'associazione statisticamente significativa, generare un'ipotesi biologicamente plausibile

### *Procustean*

Decidere quale ipotesi deve essere verificata e adattare di conseguenza i dati

JL Mills. *Data torturing*. NEJM 1993, 329: 1196-9

22 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 3



## Analisi di sottogruppi?

I risultati paradossali ... (ISIS-1; n=16027)

Segno zodiacale	Mortalità (0-1 giorni) dopo I.M. acuto	
	Atenololo vs Placebo (RRR)	Significatività statistica
<b>Leone</b>	71%	< 0,01
<b>Tutti gli altri segni (separatamente)</b>	24% in media	Ognuno > 0,10
<b>Totale</b>	30%	< 0,004

23 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 3



## Analisi di sottogruppi?

### I risultati paradossali ... (ISIS-2; n=17187)

Segno zodiacale	Mortalità (0-35 giorni) dopo I.M. acuto	
	Aspirina vs Placebo	Significatività statistica
<b>Bilancia o Gemelli (insieme)</b>	150 vs 147	0,5
<b>Tutti gli altri segni (insieme)</b>	564 vs 869	< 0,000 000 1
<b>Totale</b>	804 vs 1016	< 0,000 001

24 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 3



## Analisi di sottogruppi: perché?

Si stima l'effetto del trattamento separatamente nei diversi sottogruppi per

- Confermare ipotesi generate in studi precedenti
- Generare nuove ipotesi da valutare (esplorativo)
  - se lo studio è positivo, riconoscere soggetti per i quali il beneficio è assente (o, al contrario, particolarmente rilevante)
  - se lo studio è negativo, riconoscere soggetti per i quali c'è comunque un beneficio

25 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 3



## Analisi di sottogruppi?

### 5-FU + Lev in Ca Colon Dukes C

Mayo Clinic, 1989

maschi e anziani

SWOG 8591, 1990

donne e giovani

27 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 3



### Subgroup analysis in randomised controlled trials: importance, indications, and interpretation

*Peter M Rothwell*

*Lancet 2005; 365: 176-86*

Observation	Refutation
Aspirin is ineffective in secondary prevention of stroke in women <sup>29,30</sup>	31
Antihypertensive treatment for primary prevention is ineffective in women <sup>32,33</sup>	34
Antihypertensive treatment is ineffective or harmful in elderly people <sup>35</sup>	36
Angiotensin-converting enzyme inhibitors do not reduce mortality and hospital admission in patients with heart failure who are also taking aspirin <sup>37</sup>	38
$\beta$ blockers are ineffective after acute myocardial infarction in elderly people, <sup>39</sup> and in patients with inferior myocardial infarction <sup>41</sup>	40
Thrombolysis is ineffective >6 hours after acute myocardial infarction <sup>47</sup>	43
Thrombolysis for acute myocardial infarction is ineffective or harmful in patients with a previous myocardial infarction <sup>12</sup>	44
Tamoxifen citrate is ineffective in women with breast cancer aged <50 years <sup>45</sup>	46
Benefit from carotid endarterectomy for symptomatic stenosis is reduced in patients taking only low dose aspirin due to an increased operative risk <sup>47</sup>	48
Amlodipine reduces mortality in patients with chronic heart failure due to non-ischaemic cardiomyopathy but not in patients with ischaemic cardiomyopathy <sup>49</sup>	50

**Table 1: Examples of subgroup analyses that have shown apparently clinically important heterogeneity of treatment effect which has subsequently been shown to be false**

28 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 3



## I difetti più frequenti degli studi clinici

- Randomizzazione inadeguata
- Numerosità insufficiente
- Ripetute analisi per sottogruppi
- Uso erraneo di endpoint surrogati
- Selezione 'a posteriori' di dati per l'analisi

*Science 1994*

29 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 3



## C.I. di Metodologia clinica

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

Quali misure di efficacia usare?



30 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 3



## La misura dell'efficacia

- Relative**
- Rischio relativo (RR)
  - Riduzione relativa del rischio (RRR)
  - Rapporto degli odds (OR)
- Assolute**
- Riduzione assoluta del rischio (ARR)
  - 'Number needed to treat' (NNT)

31 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 3



**DEXAMETHASONE IN ADULTS WITH BACTERIAL MENINGITIS**  
N Engl J Med 2002;347:1549-56

Esito	Trattamento		Totale
	Desametazone	Placebo	
Sfavorevole	23	36	59
Favorevole	134	108	242
<b>Totale</b>	<b>157</b>	<b>144</b>	<b>301</b>


RR =  $R_E/R_{NE} = R_T/R_C = 0,15/0,25 = 0,60$

RRR =  $1 - R_T/R_C = (R_C - R_T)/R_C = 1 - RR = 1 - 0,60 = 0,40$

OR =  $O_E/O_{NE} = O_T/O_C = 0,18/0,33 = 0,55$

32 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 3






**DEXAMETHASONE IN ADULTS WITH BACTERIAL MENINGITIS**  
N Engl J Med 2002;347:1549-56

Esito	Trattamento		Totale
	Desametazone	Placebo	
<b>Sfavorevole</b>	23	36	59
<b>Favorevole</b>	134	108	242
<b>Totale</b>	157	144	301

$ARR = R_{NE} - R_E = R_C - R_T = 0,25 - 0,15 = 0,10$

$NNT = 1/ARR = 1/0,10 = 10$



33 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 3

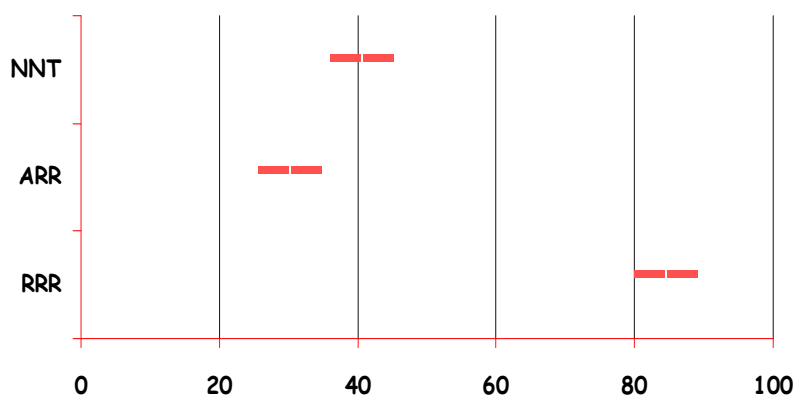
### Lo stesso risultato può essere riportato così ...

- La percentuale di esiti sfavorevoli era del 15% nel gruppo dei trattati e del 25% nel gruppo di controllo
- La percentuale di esiti favorevoli era del 85% nel gruppo dei trattati e del 75% nel gruppo di controllo
- La riduzione assoluta del rischio di un evento sfavorevole attribuibile al farmaco è del 10%
- Il rischio relativo del desametazone rispetto al placebo è 0.60
- Il desametazone riduce del 40% la probabilità di un esito sfavorevole
- Per prevenire un esito sfavorevole si devono trattare con il desametazone 10 pazienti.

34 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 3



## La propensione a prescrivere dipende da come il risultato viene riportato



Bobbio M. Lancet 1994

35 C. Gallo\_SISMEC - Biostatistica per la ricerca e la pratica clinica - Roma 20.11.2008



### DEXAMETHASONE IN ADULTS WITH BACTERIAL MENINGITIS N Engl J Med 2002;347:1549-56

#### **Results**

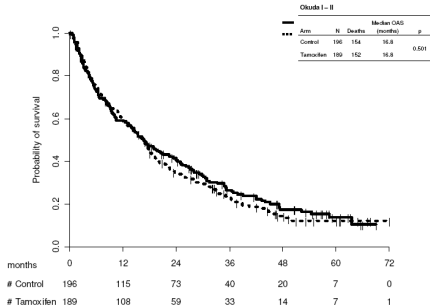
Eight weeks after enrollment, the percentage of patients with an unfavorable outcome was significantly smaller in the dexamethasone group than in the placebo group (15 percent vs. 25 percent; relative risk, 0.59; 95 percent confidence interval, 0.37 to 0.94;  $P=0.03$ ) (Table 2); the absolute reduction in the risk of an unfavorable outcome was 10 percent.

36 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 3



**Tamoxifen in treatment of hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial**

*Lancet* 1998; **352**: 17–20



**Results**

There was no significant effect ( $p=0.54$ ) of tamoxifen on patients' survival. Estimated median survival was 15 months and 16 months in the tamoxifen and the control arms, respectively. 1-year survival probability was 56% and 57%, respectively. After adjustment for known prognostic factors, the relative hazard of death for patients receiving tamoxifen was 1.07 (95% CI 0.83–1.39).

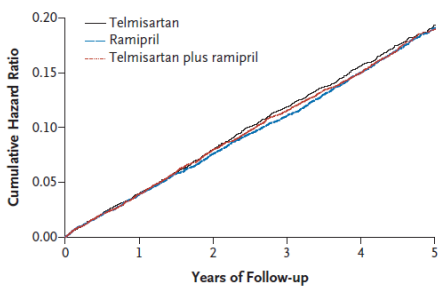
**Figure 1**  
Kaplan-Meier estimated survival curves by treatment arm.

37 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 3



**Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events**

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE  
N Engl J Med 2008;358:1547-59



No. at Risk	0	1	2	3	4	5
Telmisartan	8542	8177	7778	7420	7051	1687
Ramipril	8576	8214	7832	7472	7093	1703
Telmisartan plus ramipril	8502	8133	7738	7375	7022	1718

**Telmisartan vs Ramipril**

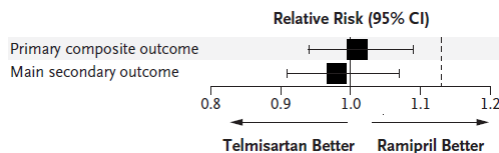
RR 1.01; 95% CI, 0.94 to 1.09

**Combination vs Ramipril**

RR 0.99; 95% CI, 0.92 to 1.07

**Conclusions**

Telmisartan was equivalent to ramipril in patients with vascular disease or high risk diabetes and was associated with less angioedema. The combination of the two drugs was associated with more adverse events without an increase in benefit.



38 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 3

