

## 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

### DEXAMETHASONE IN ADULTS WITH BACTERIAL MENINGITIS

N Engl J Med 2002;347:1549-56

Obiettivo: Valutare l'efficacia dell'aggiunta di desametasone alla terapia antibiotica nei pazienti adulti con meningite batterica acuta

*Efficacia antipertensiva e sicurezza di olmesartan medoxomil e ramipril in pazienti anziani con ipertensione essenziale lieve-moderata: lo studio ESPORT*

Journal of Hypertension 2010, 28:2342-2350

Obiettivo: Confrontare l'efficacia e la sicurezza dell'antagonista dell'angiotensina II olmesartan medoxomil (O) e dell'ACE-inibitore ramipril (R) in pazienti anziani con ipertensione arteriosa essenziale.



2 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 1

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

N Engl J Med 2008;358:1547-59

ONTARGET

Obiettivo: Confrontare l'efficacia dell'ACE-I ramipril, dell'ARB telmisartan e della combinazione dei due farmaci in pazienti con vasculopatie o con diabete ad alto rischio cardiovascolare

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

Lancet 1998; 352: 17-20

Obiettivo: Valutare l'efficacia del tamoxifene nel trattamento dei pazienti con HCC

3 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 1



## I metodi per la valutazione delle terapie

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

4 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?



5 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 1



## Studi sperimentali e osservazionali

Valutano la relazione fra trattamento e frequenza dell'esito

**Studi analitici**

**Studi osservazionali**

Il trattamento è prescritto secondo la consueta pratica clinica e del tutto indipendentemente dalla decisione di includere il paziente nello studio

**Studi sperimentali**

Il trattamento è prescritto secondo un protocollo predefinito e solo dopo la decisione di includere il paziente nello studio

6 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 1



## La sperimentazione clinica dei farmaci

Fase 1   Fase 2   Fase 3   Fase 4

**Il farmaco può essere usato nell'uomo?**



7 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 1

## La sperimentazione clinica dei farmaci

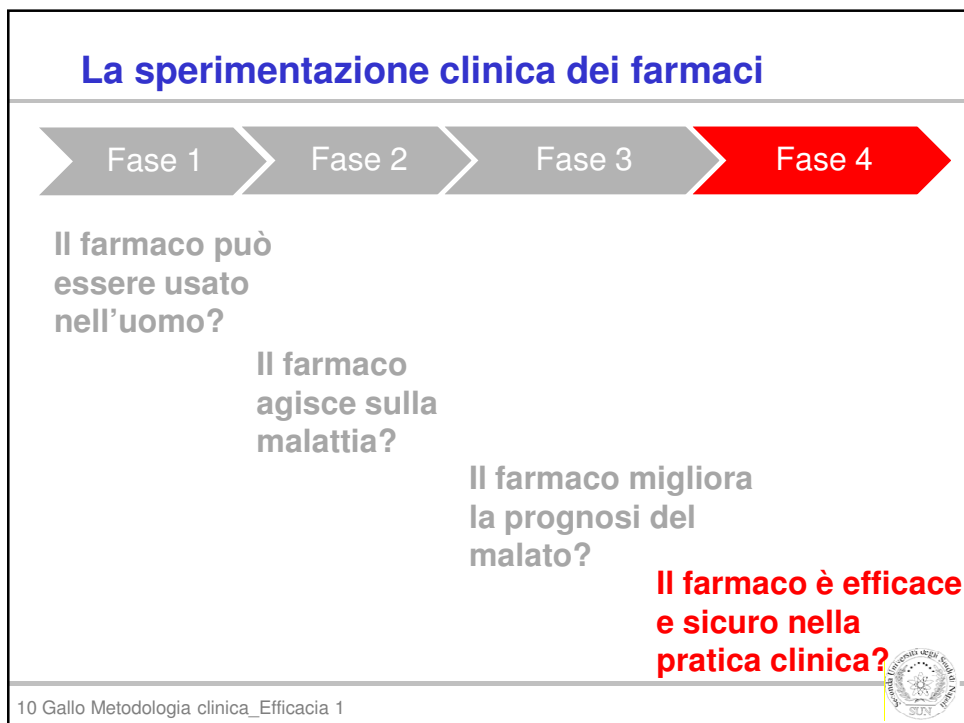
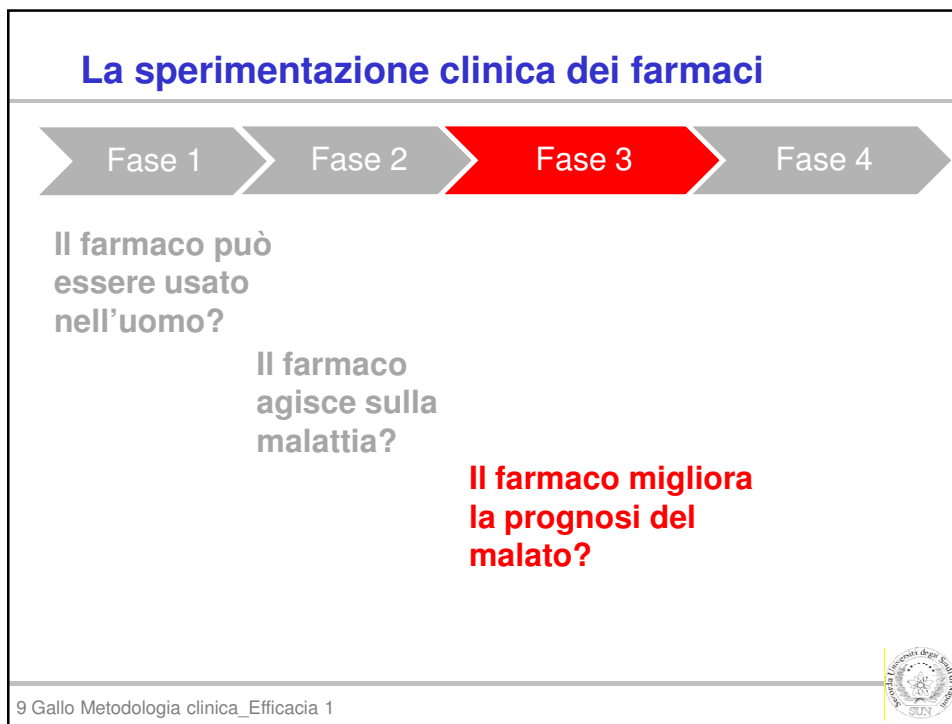
Fase 1   Fase 2   Fase 3   Fase 4

Il farmaco può essere usato nell'uomo?

**Il farmaco agisce sulla malattia?**



8 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 1



## La sperimentazione clinica dei farmaci



### OBIETTIVI

- Valutare la cinetica del farmaco nell'uomo
- Definire la dose da utilizzare
- Valutare la tossicità acuta

### FOCUS

- Farmaco

### SOGGETTI (15-40)

- Volontari sani
- Malati avanzati o resistenti

11 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 1



## La sperimentazione clinica dei farmaci



### OBIETTIVI

- Valutare se il nuovo trattamento è sufficientemente promettente da avviare una sperimentazione su larga scala
- Valutare l'attività del farmaco sulla malattia (efficacia biologica)
- Valutare la tossicità acuta

### FOCUS

- Malattia

### SOGGETTI (30-100)

- Malati

12 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 1



## La sperimentazione clinica dei farmaci

Fase 1

Fase 2

Fase 3

Fase 4

### OBIETTIVI

- Valutare l'efficacia del farmaco nel malato (efficacia clinica)
- Valutare la tossicità a breve e medio termine

### FOCUS

- Malato

### SOGGETTI (DIVERSE CENTINAIA O MIGLIAIA)

- Malati

13 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 1



## La sperimentazione clinica dei farmaci

Fase 1

Fase 2

Fase 3

Fase 4

### ATTIVITA' sulla malattia (Efficacia biologica)

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

14 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 1



## La sperimentazione clinica dei farmaci



### EFFICACIA CLINICA

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

15 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 1



## La sperimentazione clinica dei farmaci



### 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

16 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 1



## C.I. di Metodologia clinica

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

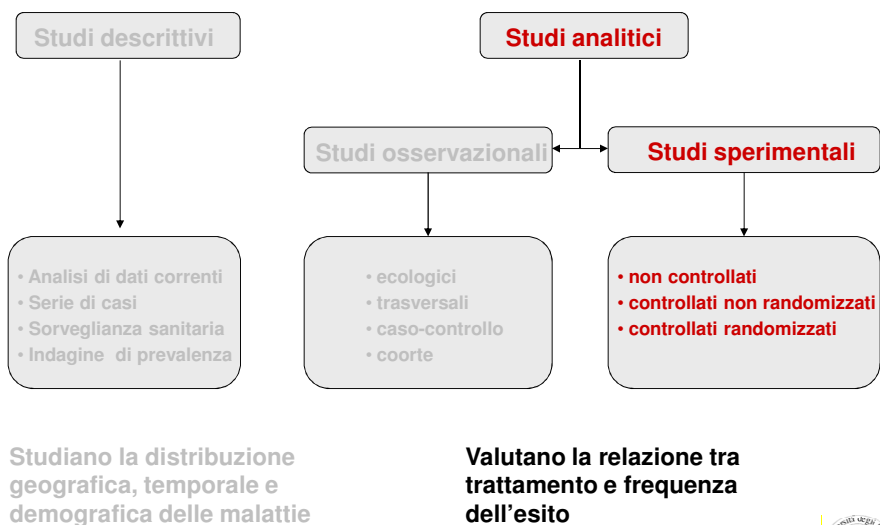
#### I disegni sperimentali per la valutazione dell'efficacia



17 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 1

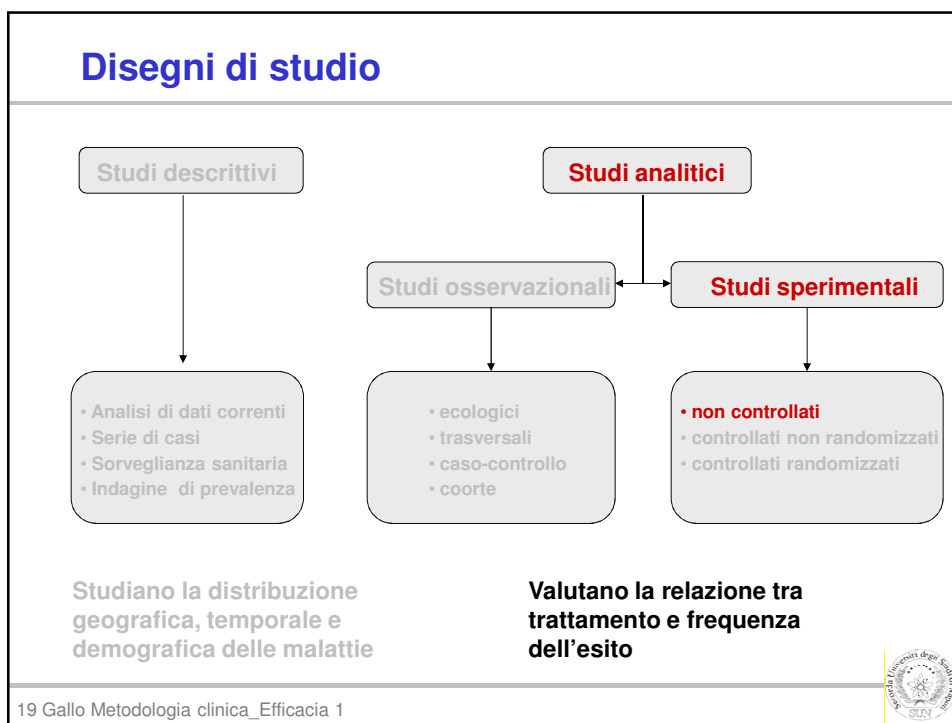


## Gli studi sperimentali nella valutazione delle terapie



18 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 1





### Un esempio di regressione verso la media (PS)

<u>Classe</u>	<u>Penultima visita</u>	<u>Ultima visita</u>	<u>Differenza</u>
110-119	110.9	118.1	7.2
120-129	121.2	127.1	5.9
130-139	131.4	134.3	2.8
140-149	140.8	140.5	-0.3
150-159	151.0	146.7	-4.3
160-169	160.1	148.1	-12.0
170-179	170.2	158.8	-11.5
180-189	180.4	160.7	-19.7
			<b>Differenza media</b> <b>-1.5 mm Hg</b>

21 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 1



### Un esempio di regressione verso la media (PS)

<u>Classe</u>	<u>Penultima visita</u>	<u>Ultima visita</u>	<u>Differenza</u>
160-169	160.1	148.1	-12.0
170-179	170.2	158.8	-11.5
180-189	180.4	160.7	-19.7
			<b>Differenza media</b> <b>-14.1 mm Hg!</b>

22 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 1



## Che cos'è l'effetto di un trattamento?

L'effetto di un trattamento è la differenza fra l'evoluzione della malattia osservata nel soggetto in seguito al trattamento e quella che si sarebbe invece osservata se il trattamento non fosse stato attuato

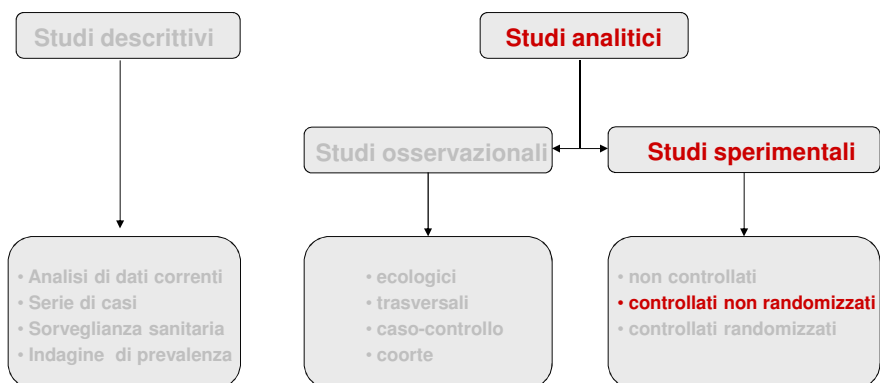
- L'effetto di un trattamento non è misurabile direttamente

**Ma questo lo sapevamo!**

23 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 1



## Disegni di studio



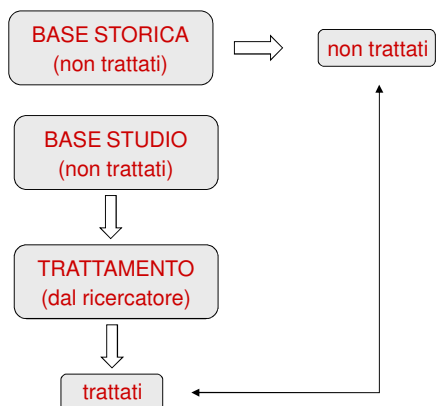
Studiano la distribuzione geografica, temporale e demografica delle malattie

Valutano la relazione tra trattamento e frequenza dell'esito

24 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 1



## Studi con controlli storici



- I risultati vengono confrontati con altri pazienti osservati in precedenza nello stesso centro
- Rapido e poco costoso
- Si presume che i soggetti di controllo (non trattati) siano simili ai soggetti trattati

E' veramente così?

25 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 1



## Studi con controlli storici

In realtà gli studi con controlli storici si prestano facilmente ad errori sistematici perché variazioni dell'esito nel tempo si possono avere per...

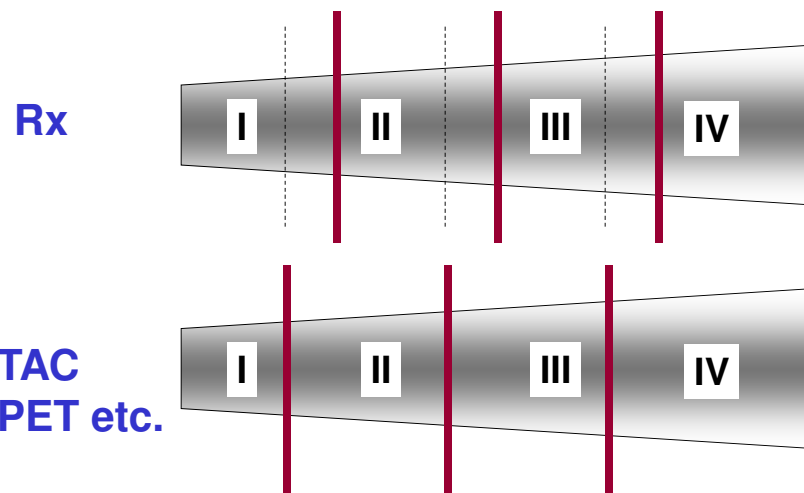
- variazioni nelle caratteristiche dei soggetti
- variazioni nei criteri di selezione dei soggetti
- variazioni nelle modalità di diagnosi e di assistenza dei pazienti
- variazioni nei criteri diagnostici
- variazioni nella qualità dei dati



26 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 1



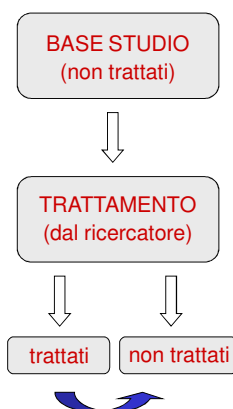
## Variazione nelle modalità di diagnosi: La migrazione di stadio



27 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 1



## Studi con controlli contemporanei



Per ottenere risultati validi nel confronto di due gruppi

- il gruppo di controllo deve essere contemporaneo al gruppo sperimentale
- il contrasto fra i gruppi confrontati stima l'effetto atteso dell'esposizione
- i gruppi confrontati devono essere simili

28 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 1



## Comparabilità

Per ottenere risultati validi si devono minimizzare le differenze fra i gruppi confrontati:

- nelle caratteristiche dei pazienti
- nelle modalità di assistenza
- nella valutazione degli esiti
- nelle modalità di analisi

29 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 1



## Comparabilità

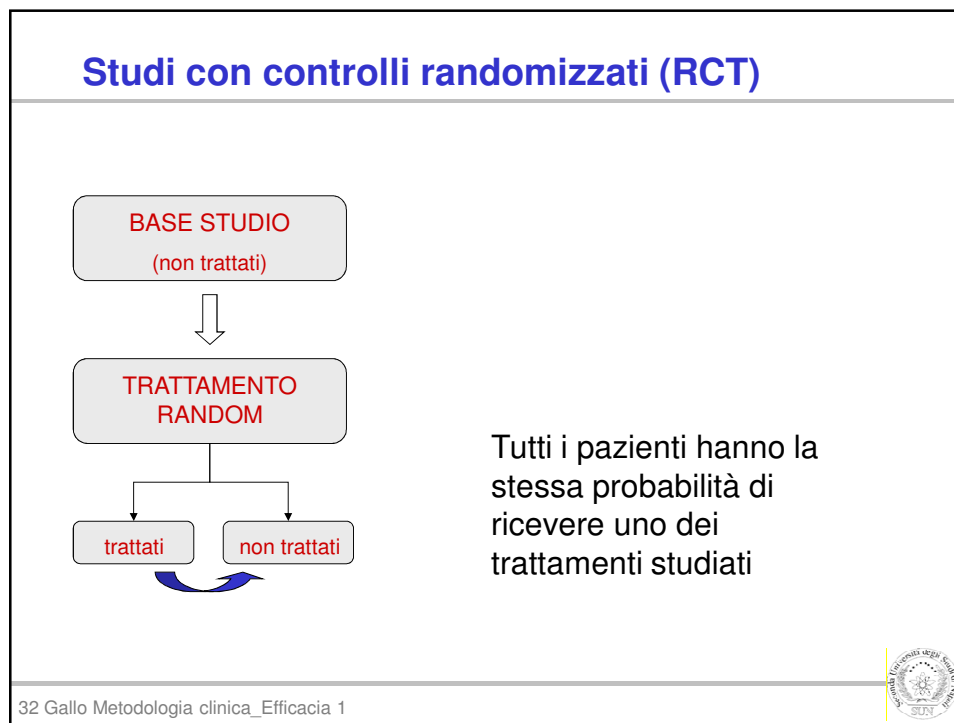
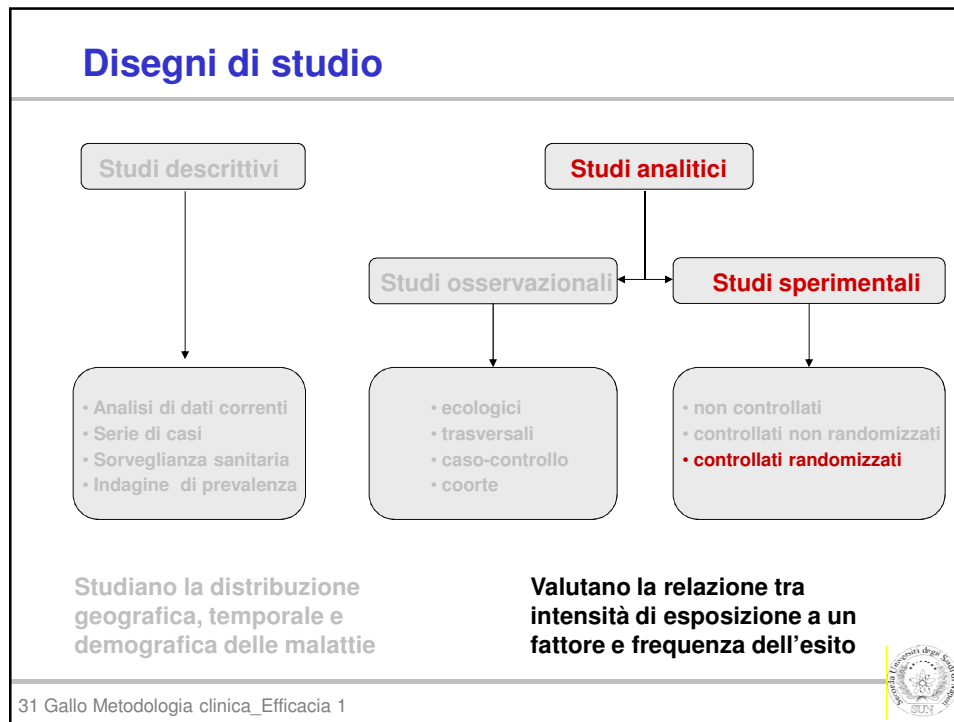
Per ottenere risultati validi si devono minimizzare le differenze fra i gruppi confrontati:

- nelle caratteristiche dei pazienti → Randomizzazione

I pazienti vengono assegnati a sorte ai trattamenti confrontati

30 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 1





## La gerarchia degli studi



## Sono tutti studi randomizzati

### DEXAMETHASONE IN ADULTS WITH BACTERIAL MENINGITIS

N Engl J Med 2002;347:1549-56

*Efficacia antipertensiva e sicurezza di olmesartan medoxomil e ramipril in pazienti anziani con ipertensione essenziale lieve-moderata: lo studio ESPORT*

Journal of Hypertension 2010, 28:2342-2350

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

N Engl J Med 2008;358:1547-59

ONTARGET

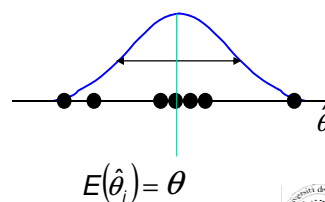
**Tamoxifen in treatment of hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial**

Lancet 1998; **352**: 17-20

34 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 1

## Randomizzazione

- Ripartisce casualmente fra i gruppi i fattori prognostici (noti e ignoti)
- Elimina gli errori sistematici nell'assegnazione dei trattamenti ai malati (consapevoli e inconsapevoli)
- Garantisce la validità dei test statistici
- I risultati sono più credibili
- E' il modo più eticamente accettabile di assegnare i malati ai trattamenti confrontati

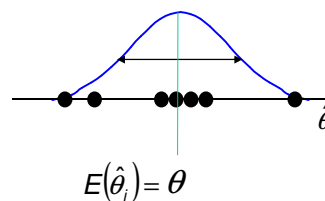


35 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 1



## L'errore casuale della stima

E' la variazione intorno al parametro delle stime ottenute in tutti i possibili campioni con uguale numerosità, dovuta a cause indeterminate e non controllabili.



$E(\hat{\theta}_i)$  = L'efficacia 'vera' del trattamento nella popolazione in studio, es. la riduzione media nella pressione arteriosa nei trattati rispetto ai controlli

$\hat{\theta}_i$  = L'efficacia osservata del trattamento nel campione studiato. Dipende dall'effetto 'vero' del trattamento e dalla sola variabilità casuale, perché i pazienti sono assegnati a sorte ai trattamenti confrontati

36 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 1



## Randomizzazione

### Come è generata la sequenza casuale?

- tabelle di numeri casuali
- generazione al computer

### Come sono assegnati i pazienti al trattamento?

37 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 1



### Come è generata la sequenza casuale?

#### *Randomizzazione semplice (1:1)*

- 6 1 2 6 9 6 4 5 0 3 7 ...
- S C S S C S S C S C C ...

#### *Randomizzazione a blocchi bilanciati*

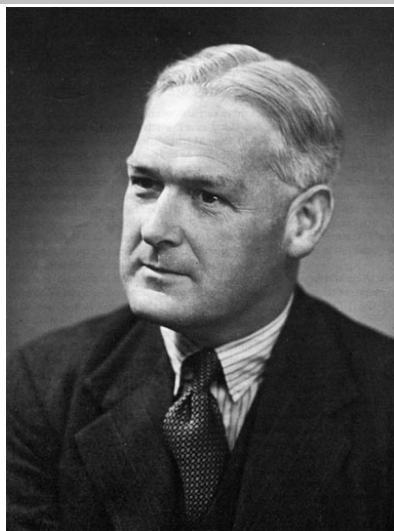
6	1	2	6	9	6	0	4
CSSC	SSCC	SCSC	CSSC	-	CSSC	-	CCSS

La randomizzazione può essere stratificata per caratteristiche che influenzano l'evoluzione della malattia

38 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 1



## Il primo studio randomizzato



Sir Austin Bradford Hill (1897- 1991)

### BRITISH MEDICAL JOURNAL

LONDON SATURDAY OCTOBER 30 1948

STREPTOMYCIN TREATMENT OF PULMONARY TUBERCULOSIS  
A MEDICAL RESEARCH COUNCIL INVESTIGATION

#### The Control Scheme

Determination of whether a patient would be treated by streptomycin and bed-rest (S case) or by bed-rest alone (C case) was made by reference to a statistical series based on random sampling numbers drawn up for each sex at each centre by Professor Bradford Hill ; the details of the series were unknown to any of the investigators or to the co-ordinator.



39 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 1

## Randomizzazione

### Come è generata la sequenza casuale?

- tabelle di numeri casuali
- generazione al computer

### Come sono assegnati i pazienti al trattamento?

- Né il medico né il paziente devono sapere quale trattamento verrà assegnato
- La procedura di assegnazione dei trattamenti deve poter essere controllata 'a posteriori'
- Per la massima efficienza è preferibile assegnare un numero uguale di pazienti ad ogni trattamento



40 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 1

## Come sono assegnati i pazienti al trattamento?

	<u>non prevedibile</u>	<u>verificabile</u>
▪ a giudizio del medico	--	--
▪ giorni alterni	--	✓
▪ centralizzata telefonica	✓	✓
▪ buste chiuse opache	✓	✓

Le modalità di randomizzazione vanno sempre riportate nel protocollo e nelle pubblicazioni

41 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 1



## Come hanno randomizzato?

### DEXAMETHASONE IN ADULTS WITH BACTERIAL MENINGITIS

N Engl J Med 2002;347:1549-56

I pazienti erano assegnati ai due gruppi in modo bilanciato, separatamente per ogni ospedale, secondo una sequenza di numeri casuali a blocchi di sei, generata tramite computer.

### *Efficacia antipertensiva e sicurezza di olmesartan medoxomil e ramipril in pazienti anziani con ipertensione essenziale lieve-moderata: lo studio ESPORT*

Journal of Hypertension 2010, 28:2342-2350

È stato condotto uno studio italiano, multicentrico, randomizzato (1:1), in doppio cieco, a gruppi paralleli

42 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 1



## Come hanno randomizzato?

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

N Engl J Med 2008;358:1547-59

ONTARGET

La randomizzazione, stratificata per centro, era a blocchi bilanciati e centralizzata telefonicamente

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

Lancet 1998; 352: 17-20

La randomizzazione centralizzata era effettuata mediante una procedura di minimizzazione, che aveva il centro, la severità della malattia e il tempointercurso dalla diagnosi come fattori di stratificazione

43 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 1



## Minimizzazione

➤ Serve per bilanciare i trattamenti con parecchi fattori di stratificazione

<u>Strato</u>	<u>S</u>	<u>C</u>
• PS: 0	19	20
1	13	12
2	8	7
• Stadio: III	31	31
IV	9	8
• Età: < 50	18	17
≥ 50	<u>22</u>	<u>22</u>
	46	45

Il nuovo paziente avrà C



44 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 1



**Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care** Nick Black *BMJ* 1996;312:1215-8

Gli studi sperimentali possono essere

[non necessari](#)

➤ l'effetto del trattamento è eclatante

**Allora nella valutazione dell'efficacia delle terapie gli studi osservazionali sono sempre inappropriati?**

45 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 1



**Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomised controlled trials**

Gordon C S Smith, Jill P Pell

BMJ VOLUME 327 20-27 DECEMBER 2003

**Abstract**

**Objectives** To determine whether parachutes are effective in preventing major trauma related to gravitational challenge.

**Design** Systematic review of randomised controlled trials.

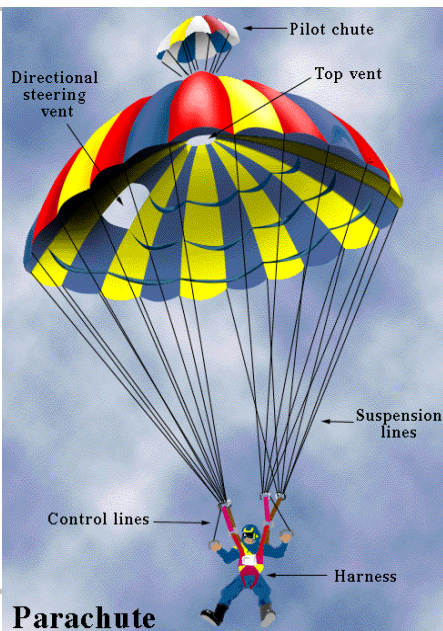
**Data sources:** Medline, Web of Science, Embase, and the Cochrane Library databases; appropriate internet sites and citation lists.

**Study selection:** Studies showing the effects of using a parachute during free fall.

**Main outcome measure** Death or major trauma, defined as an injury severity score > 15.

**Results** We were unable to identify any randomised controlled trials of parachute intervention.

**Conclusions** As with many interventions intended to prevent ill health, the effectiveness of parachutes has not been subjected to rigorous evaluation by using randomised controlled trials. Advocates of evidence based medicine have criticised the adoption of interventions evaluated by using only observational data. We think that everyone might benefit if the most radical protagonists of evidence based medicine organised and participated in a double blind, randomised, placebo controlled, crossover trial of the parachute.



**Parachute**

46 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 1

**Rapid Responses to:** HAZARDOUS JOURNEYS:  
Gordon C S Smith and Jill P Pell  
**Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomised controlled trials**  
BMJ 2003; 327: 1459-1461 [\[Abstract\]](#) [\[Full text\]](#)

**Parachutes, padded pants and beneficence** Peter Griffiths 19 December 2003

Smith and Pell ..... have biased their inclusion criteria.


We all know that a simple trip and a fall to the ground are rarely fatal. I will happily volunteer to participate in a trial of parachutes for falls onto a soft mattress from distances in the range of 10-100 cm.

I for one would demand powerful evidence before being convinced of the need to wear a preventative parachute while going about my day-to-day business.

**On the Value of Evidence for Parachutes** 21 January 2004

The danger with this type of article is that it can lead to labeling certain medical technologies as "parachutes" when in fact they are not.

47 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 1




**Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care** Nick Black *BMJ* 1996;312:1215-8

Gli studi sperimentali possono essere

<u>non necessari</u>	<u>non appropriati</u>	<u>impraticabili</u>
➤ l'effetto del trattamento è eclatante	➤ eventi avversi rari ➤ interventi su patologie rare ➤ esiti lontani nel tempo	➤ preferenze di medico o paziente ➤ problemi etici ➤ bias di contaminazione ➤ interventi complessi

Gli studi osservazionali sono **complementari** agli studi sperimentali  
Non devono mascherare studi sperimentali mal disegnati.  
Devono comunque essere disegnati, condotti e analizzati in modo adeguato al raggiungimento dell'obiettivo

48 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>		
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<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

