

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 2



I metodi per la valutazione delle terapie

Alla fine di questa lezione dovrete essere in grado di:

- Discutere le differenze e le implicazioni degli studi di superiorità e non inferiorità
- Riconoscere gli endpoint composti e surrogati

2 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 2



Comparabilità

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

- nelle caratteristiche dei pazienti → Randomizzazione
- nelle modalità di assistenza → Placebo
- nella valutazione degli esiti → In (doppio) cieco

3 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 2



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.)

4 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 2



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), nel corso dello studio o al momento della valutazione dei risultati, sono a conoscenza del trattamento che il malato sta effettivamente ricevendo.

Mascherare la valutazione è tanto più importante quanto più soggettiva è la risposta che viene valutata

5 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 2



C.I. di Metodologia clinica

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

Qual è la domanda di studio?



6 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 2



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

L'effetto di un trattamento può essere definito solo rispetto a una qualche alternativa

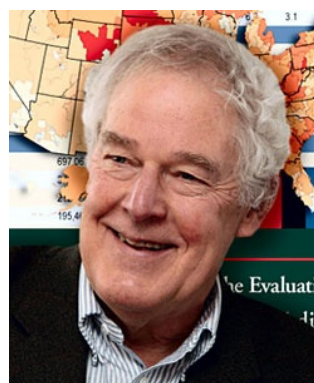
7 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 2



Due statistici si incontrano ...



Come stai?



In confronto a chi?

8 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 1



DEXAMETHASONE IN ADULTS WITH BACTERIAL MENINGITIS

N Engl J Med 2002;347:1549-56

Studio prospettico, randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, per valutare l'efficacia della terapia con desametazone in confronto a placebo

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

L'ipotesi di studio era che olmesartan medoxomil fosse almeno altrettanto efficace rispetto a ramipril

9 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 2

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

N Engl J Med 2008;358:1547-59

ONTARGET

Abbiamo valutato se il telmisartan sia non inferiore al ramipril e se una combinazione dei due farmaci sia superiore al ramipril da solo.

Tamoxifen in treatment of hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial

Lancet 1998; 352: 17-20

Abbiamo valutato se il tamoxifene prolunga la sopravvivenza dei pazienti con HCC in confronto alla terapia di supporto

10 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 2



Qual è la domanda di studio?

Di superiorità (differenza)

- Il nuovo trattamento è più efficace del trattamento di controllo (placebo o altro trattamento efficace)?

Di non inferiorità (equivalenza)

- Il nuovo trattamento ha un'efficacia clinicamente non inferiore al trattamento di controllo?
- Il nuovo trattamento è altrettanto efficace del trattamento di controllo (non è diverso in modo clinicamente rilevante)?

11 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 2



Farmaci 'me-too'



Goddard Cartoon ©PharmaVentures; all rights reserved

12 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 2



Non inferiorità

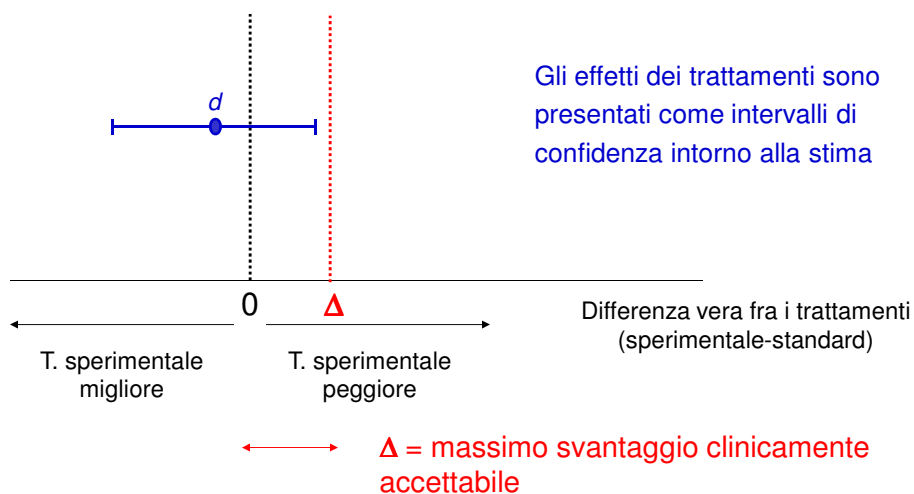
Il nuovo trattamento ha un'efficacia clinicamente non inferiore al trattamento di controllo?

In realtà, lo studio di non inferiorità mira a dimostrare che il nuovo trattamento non sia peggiore del trattamento di controllo più di una certa quantità, piccola e predefinita. Questa quantità è indicata come margine di non-inferiorità, o delta (Δ).

13 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 2

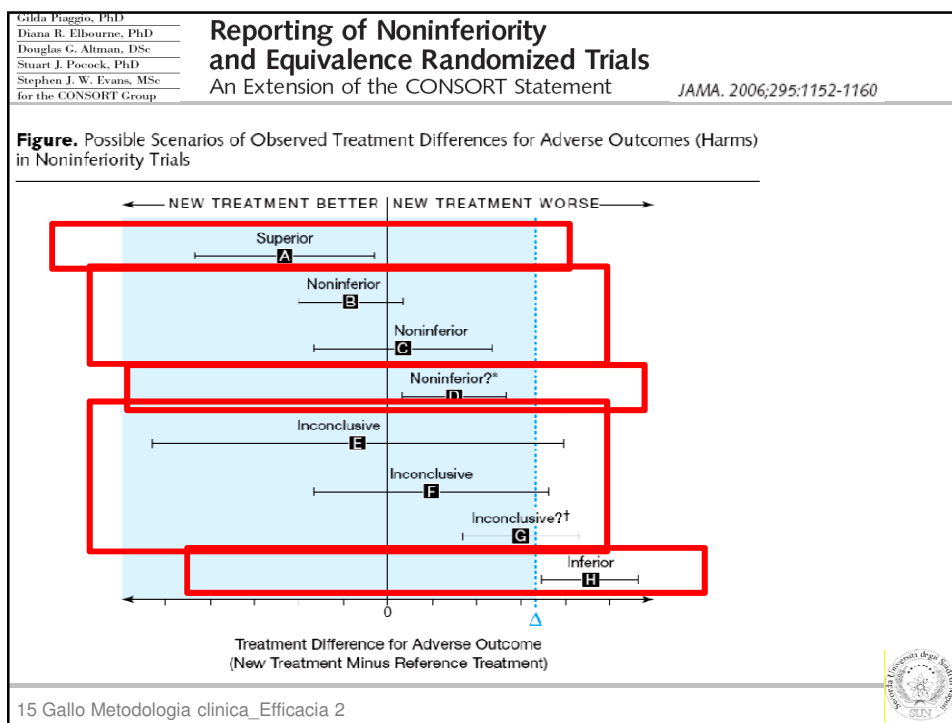


Non inferiorità



14 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 2





Non inferiorità: punti di criticità

- Giustificazione della domanda di non inferiorità
- Scelta del trattamento di controllo
- Scelta del margine di non inferiorità
- Capacità di riconoscere la eventuale differenza

Non dimostrare che c'è una differenza
≠
Dimostrare che non c'è differenza

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

L'ipotesi di studio era che olmesartan medoxomil fosse almeno altrettanto efficace rispetto a ramipril e che i due trattamenti dovessero essere definiti come equivalenti in caso di una differenza inferiore a 3 mmHg per la PAS e a 2 mmHg per la PAD

Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk of Vascular Events
N Engl J Med 2008;358:1547-59 **ONTARGET**

Il margine di non inferiorità era derivato dallo studio HOPE ... Se il limite superiore dell'intervallo di confidenza del rischio relativo (*hazard ratio*) fosse inferiore a 1.13 allora telmisartan conserverebbe almeno la metà dell'effetto di ramipril verso placebo.

17 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 2



C.I. di Metodologia clinica

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

Qual è l'esito che viene studiato?



18 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 2



DEXAMETHASONE IN ADULTS WITH BACTERIAL MENINGITIS

N Engl J Med 2002;347:1549-56

La misura di esito primaria dello studio era il punteggio della Glasgow Outcome Scale dopo 8 settimane di terapia. La scala dà un punteggio da 1 a 5. Il successo era definito come un punteggio di 5, mentre i punteggi da 1 a 4 corrispondevano ad un insuccesso.

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

L'*endpoint* primario di efficacia dello studio era il confronto delle variazioni di PAS e PAD misurate in posizione seduta al basale e dopo 12 settimane (*differenza di differenze*)

19 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 2

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

N Engl J Med 2008;358:1547-59

ONTARGET

L'*endpoint* primario di efficacia era il tempo all'evento composto da morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico, ictus e ospedalizzazione per scompenso cardiaco

Tamoxifen in treatment of hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trialLancet 1998; **352**: 17-20

L'unico endpoint dello studio era la sopravvivenza globale, definita come l'intervallo di tempo fra la data di randomizzazione e la data di morte o dell'ultima informazione disponibile.

20 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 2



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

L'effetto di un trattamento può essere definito solo rispetto a una qualche alternativa

L'effetto del trattamento va definito operativamente: va definita cioè a quale delle possibili risposte si fa riferimento quando si valuta l'efficacia

21 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 2



Le misure di esito di uno studio (endpoint)

L'endpoint primario è la variabile in grado di fornire l'informazione più convincente sull'obiettivo primario dello studio. Generalmente è uno solo.

- dovrebbe essere quello clinicamente più importante
- è definito prima dell'inizio dello studio
- è la base per la definizione della numerosità

Gli endpoint secondari forniscono informazioni aggiuntive sugli effetti e la tollerabilità del trattamento. Possono essere molteplici.

22 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 2



Gli 'endpoint' composti (o combinati)

Sono 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

- aumentano il numero di eventi osservabili → minore numerosità
- è inappropriato attribuire l'effetto globale del trattamento ai singoli componenti
- il risultato dipende dalle componenti più frequenti, spesso quelle clinicamente meno rilevanti

23 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 2

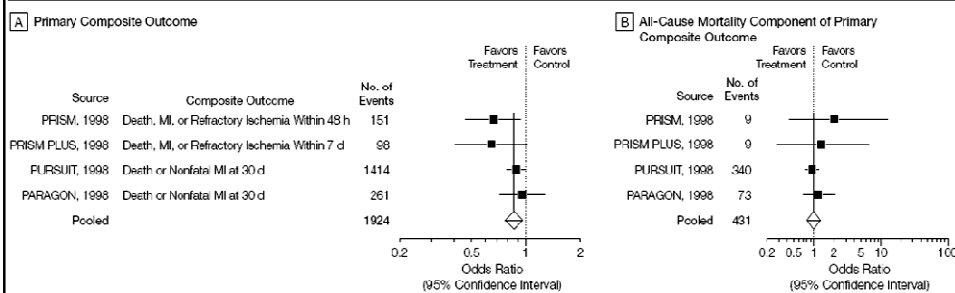


Composite Outcomes in Randomized Trials

Greater Precision But With Greater Uncertainty?

JAMA. 2003;289:2554-2559

Figure. Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors in the Management of Acute Coronary Syndromes



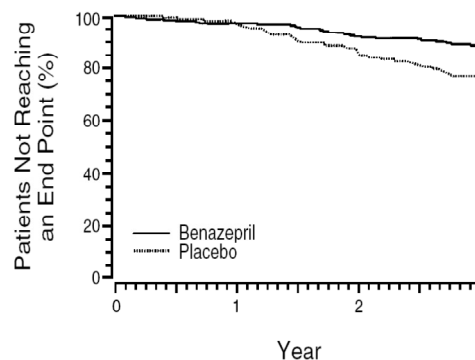
Results of pivotal trials for primary composite outcomes and for all-cause mortality alone as a component of the primary composite outcome. Error bars indicate 95% confidence intervals. MI indicates myocardial infarction; PRISM, the Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management trial; PRISM-PLUS, the Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms study; PURSUIT, Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy trial; and PARAGON, Platelet IIb/IIIa Antagonist for the Reduction of Acute coronary syndrome events in a Global Organization Network.

24 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 2



EFFECT OF THE ANGIOTENSIN-CONVERTING-ENZYME INHIBITOR BENAZEPRIL ON THE PROGRESSION OF CHRONIC RENAL INSUFFICIENCY N Engl J Med 1996;334:939-45

Results. At three years, 31 patients in the benazepril group and 57 in the placebo group had reached the primary end point ($P < 0.001$).



Conclusions. Benazepril provides protection against the progression of renal insufficiency in patients with various renal diseases.

25 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 2



EFFECT OF THE ANGIOTENSIN-CONVERTING-ENZYME INHIBITOR BENAZEPRIL ON THE PROGRESSION OF CHRONIC RENAL INSUFFICIENCY

primary end point was a doubling of the base-line serum creatinine concentration or the need for dialysis.

Eighty-eight patients (31 in the benazepril group and 57 in the placebo group) reached the primary end point within three years: 86 patients had a doubling of the base-line serum creatinine concentration, and 2 required dialysis. Renal survival was significantly better in the benazepril group ($P < 0.001$) (Fig. 1).

26 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 2



EFFECT OF THE ANGIOTENSIN-CONVERTING-ENZYME INHIBITOR BENAZEPRIL ON THE PROGRESSION OF CHRONIC RENAL INSUFFICIENCY

Eight patients in the benazepril group and one in the placebo group died

The death rates in the benazepril group and placebo groups were 1 death per 93 patient-years and 1 per 656 patient-years, respectively ($P=0.04$).

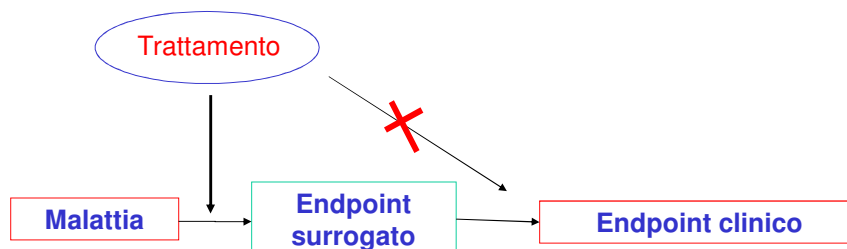
La morte non era tra gli endpoint principali e il risultato non è riportato nell'abstract

27 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 2



Gli '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)



28 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 2



Esempi di endpoint surrogati accettati dalla FDA

- Riduzione del colesterolo senza dimostrazione di beneficio sulla sopravvivenza
- Riduzione della pressione arteriosa senza dimostrazione di beneficio su infarto, ictus, scompenso cardiaco, sopravvivenza
- Aumento della densità ossea nell'osteoporosi senza dimostrazione di riduzione dell'incidenza di fratture
- Miglioramento della funzionalità cardiaca nello scompenso senza dimostrazione di beneficio sulla sopravvivenza
- Riduzione dell'incidenza di aritmie senza dimostrazione di beneficio sulla sopravvivenza
- Abbassamento della glicemia o dell'emoglobina glicosilata senza dimostrazione di beneficio sulla sopravvivenza o sull'incidenza di complicanze diabetiche

29 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 2



CAST

DS Echt, PR Liebson, LB Mitchell, RW Peters, D Obias-Manno, AH Barker, D Arensberg, A Baker, L Friedman, HL Greene, and et al.

Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo.

The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial

Volume 324:781-788 March 21, 1991 Number 12

BACKGROUND AND METHODS. In the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial, designed to test the hypothesis that suppression of ventricular ectopy after a myocardial infarction reduces the incidence of sudden death, patients in whom ventricular ectopy could be suppressed with encainide, flecainide, or moricizine were randomly assigned to receive either active drug or placebo. The use of encainide and flecainide was discontinued because of excess mortality. We examined the mortality and morbidity after

CONCLUSIONS. There was an excess of deaths due to arrhythmia and deaths due to shock after acute recurrent myocardial infarction in patients treated with encainide or flecainide. Nonlethal events, however, were equally distributed between the active-drug and placebo groups.

The mechanisms underlying the excess mortality during treatment with encainide or flecainide remain unknown.

	Farmaci	Placebo
Morte improvvisa	33	9
Mortalità totale	56	22

30 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 2

