

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 valutazione delle terapie

Alla fine di questa lezione dovrete essere in grado di:

- Indicare i principali elementi che contribuiscono a determinare la numerosità di uno studio
- Distinguere gli approcci 'intention-to-treat' e 'per-protocol' nell'analisi dei risultati
- Riconoscere le principali misure 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

Quanti soggetti studiare?



3 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 3



DEXAMETHASONE IN ADULTS WITH BACTERIAL MENINGITIS

N Engl J Med 2002;347:1549-56

Il calcolo della numerosità richiesta era basato sull'assunto che il desametasone potesse ridurre la percentuale di esiti sfavorevoli da 40% a 25%. Con un livello di significatività bilaterale pari a 0,05 e una potenza di 80% era necessario randomizzare 150 pazienti per gruppo.

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

Il margine di non inferiorità era fissato a 3 mmHg per la PAS e a 2 mmHg per la PAD. Con un livello di significatività bilaterale pari a 0,05 e una potenza di 95%, era necessario randomizzare 1222 pazienti (considerando un tasso di drop-out del 20%), 611 per gruppo.

4 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 3



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

N Engl J Med 2008;358:1547-59

ONTARGET

Con un errore di I-tipo unilaterale pari a 0,025 e tre analisi intermedie, ... la numerosità pianificata di 7.800 pazienti aveva una potenza di 93% di riconoscere un hazard ratio di 0.89 nel confronto di superiorità, e una potenza di 89% in caso di equivalenza dei farmaci nel confronto di non-inferiorità.

Tamoxifen in treatment of hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial

Lancet 1998; 352: 17-20

La numerosità richiesta di 480 pazienti era sufficiente a riconoscere una differenza di 11% nella sopravvivenza globale (SG) ad un anno, nel gruppo dei trattati rispetto ai controlli, assumendo una SG pari a 50% a 1 anno nei controlli, un errore di I tipo bilaterali pari a 0,05 e una potenza di 80%.

5 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

❑ per il calcolo occorrono competenze superiori e software specifico, ma diffidate sempre quando in un articolo non è giustificato il numero di pazienti osservati

6 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 3

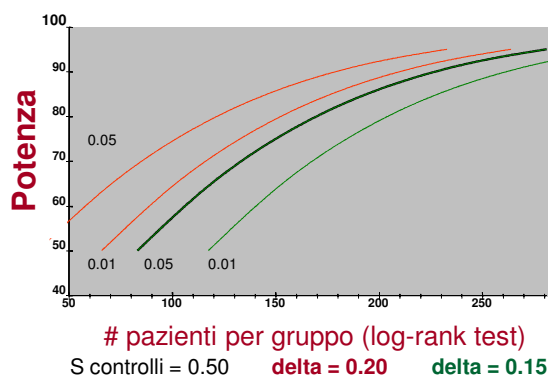


La numerosità aumenta

con il diminuire della
probabilità α
dell'errore di I tipo

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

con il diminuire
della differenza δ



7 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 3



Attenzione alle misure ripetute

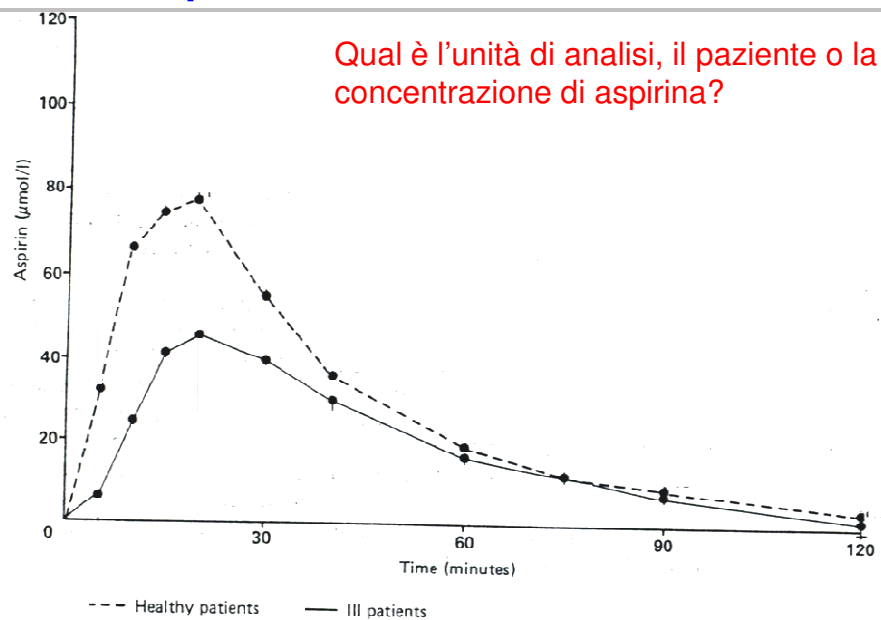
Andersen¹ presented data from a randomised double blind crossover trial of ketoprofen and aspirin in the treatment of rheumatoid arthritis. An impressive P value of 0.0000001 was obtained from an analysis of 3944 observations, but these were obtained from only 58 patients. Such errors are not rare.

(Altman DG, Bland JM BMJ 1997)

8 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 3



Misure ripetute



C.I. di Metodologia clinica

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

Quali soggetti analizzare?



Nessuno è perfetto!

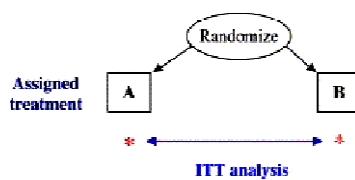
- Non aderenza al trattamento
- Non aderenza al follow up
- Rifiuto del consenso
- Errori nella randomizzazione
- Osservazioni incomplete o mancanti
-



11 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 3



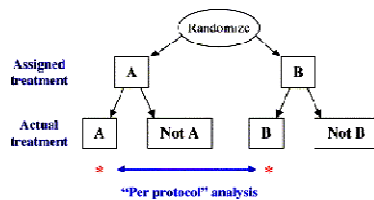
Analisi 'intention-to-treat' (ITT) vs 'per protocol' (PP)



* 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.



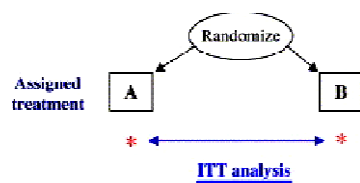
* indicates groups being compared in analysis

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

12 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 3

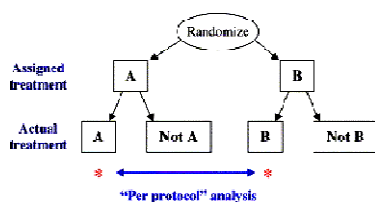


Analisi 'intention-to-treat' (ITT) vs 'per protocol' (PP)



* : indicates groups being compared in analysis

- preserva gli effetti della randomizzazione
- misura l'effetto 'vero' del trattamento



* : indicates groups being compared in analysis

- misura l'effetto 'teorico' del trattamento nei pazienti 'ideali'
- è facilmente soggetta al bias di selezione

13 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)

14 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 3



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
- nelle modalità di analisi → Intention-to-treat

16 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 3



Tutti hanno usato l'approccio ITT

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

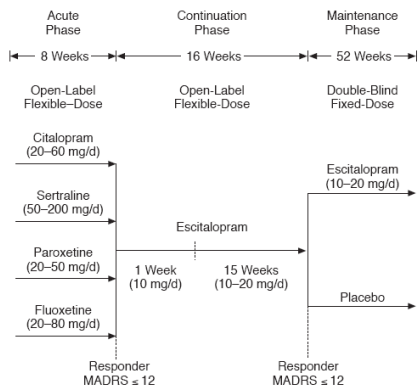
Tamoxifen in treatment of hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial

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

17 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.

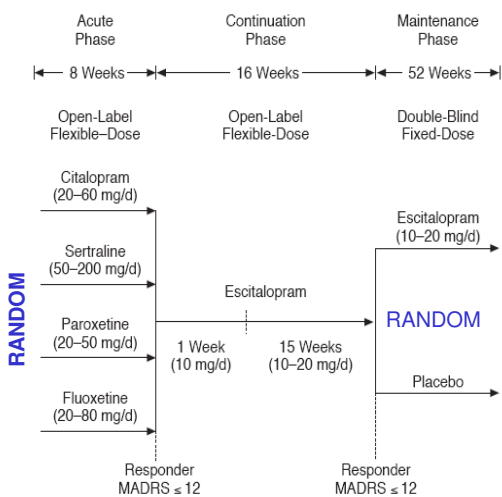
18 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 3



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.

19 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 3





C.I. di Metodologia clinica

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

Come misuriamo l'efficacia?



DEXAMETHASONE IN ADULTS WITH BACTERIAL MENINGITIS

N Engl J Med 2002;347:1549-56

I risultati sono riportati come rischi relativi del gruppo con desametazone rispetto al gruppo con 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

Le differenze tra i trattamenti nelle variazioni medie di PAS e PAD sono state valutate utilizzando l'analisi della covarianza, con correzione per i valori basali.

22 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 3

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

N Engl J Med 2008;358:1547-59

ONTARGET

Per valutare la non inferiorità era richiesto che l'*hazard ratio* per il telmisartan in confronto al ramipril fosse al di sotto di un margine predefinito

Tamoxifen in treatment of hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial

Lancet 1998; 352: 17-20

Sono stati stimati gli hazard relativi di morte per il gruppo con tamoxifene rispetto al gruppo di controllo.

23 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 3



La misura dell'efficacia delle terapie

V. di risposta

- quantitativa
- ordinale
- dicotomica

- tempo alla risposta

Indicatore di efficacia

- differenza fra le medie ($\hat{\mu}_A - \hat{\mu}_B$)
- differenza fra le mediane
- Rischio relativo (RR)
- Riduzione relativa del rischio (RRR)
- Riduzione assoluta del rischio (ARR)
- 'Number needed to treat' (NNT)

- rapporto degli *hazard* (HR)
- differenza fra le mediane

24 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
Totale	157	144	301


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

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

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

29 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 3






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

Tattamento			
Esito	Desametazone	Placebo	Totale
Sfavorevole	23	36	59
Favorevole	134	108	242
Totale	157	144	301

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

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

30 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.

La propensione a prescrivere dipende da come il risultato viene riportato

Completeness of reporting trial results: effect on physicians' willingness to prescribe

Marco Bobbio, Brunella Demichelis, Guido Giustetto

Lancet 1994; 343: 1209-11

Figure: Physicians' agreement to prescribe the drug when data are reported in different terms

Means and 95 percent confidence intervals.

