

Quali domande per la pratica clinica?

1. Che prove esistono che un determinato intervento (**esposizione**) modifichi positivamente l'evoluzione della malattia (**esito**)? → **VALIDITA'**

- L'effetto del trattamento è stimato dal confronto dell'esito tra i soggetti che ricevono il trattamento e quelli che non lo ricevono

GALLO_IMS



Quali domande per la pratica clinica?

1. Che prove esistono che un determinato intervento (**esposizione**) modifichi positivamente l'evoluzione della malattia (**esito**)? → **VALIDITA'**

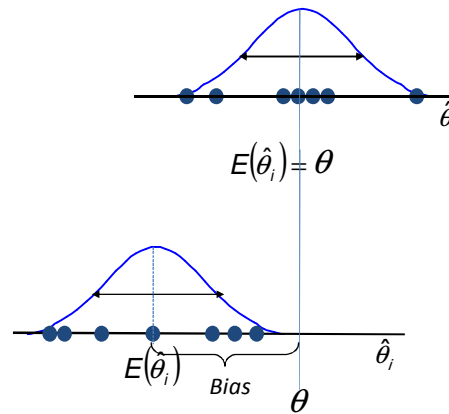
- L'effetto del trattamento è stimato dal confronto degli esiti tra i soggetti che ricevono il trattamento e quelli che non lo ricevono
- Lo studio risponde alla domanda in maniera corretta?

GALLO_IMS



L'osservazione

Effetto studiato +
Errore sistematico +
Errore casuale =
Effetto osservato



GALLO_IMS

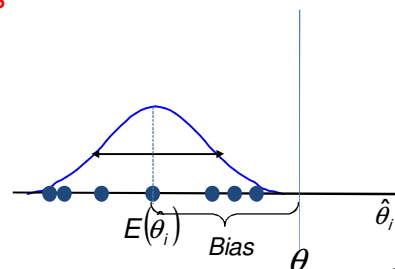


Accuratezza

Lo studio risponde alla domanda in maniera corretta?

Pazienti \longrightarrow Selection bias
 Assistenza \longrightarrow Performance bias
 Esito \longrightarrow Detection bias
 Analisi \longrightarrow Attrition bias

Rischio di bias



GALLO_IMS



**Eliminare (o ridurre al minimo)
gli errori sistematici!**

GALLO_IMS



Studi osservazionali e sperimentali

STUDIO OSSERVAZIONALE

è studiato il decorso naturale dei fenomeni. I cambiamenti o le differenze
cambiamenti
ricerca

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

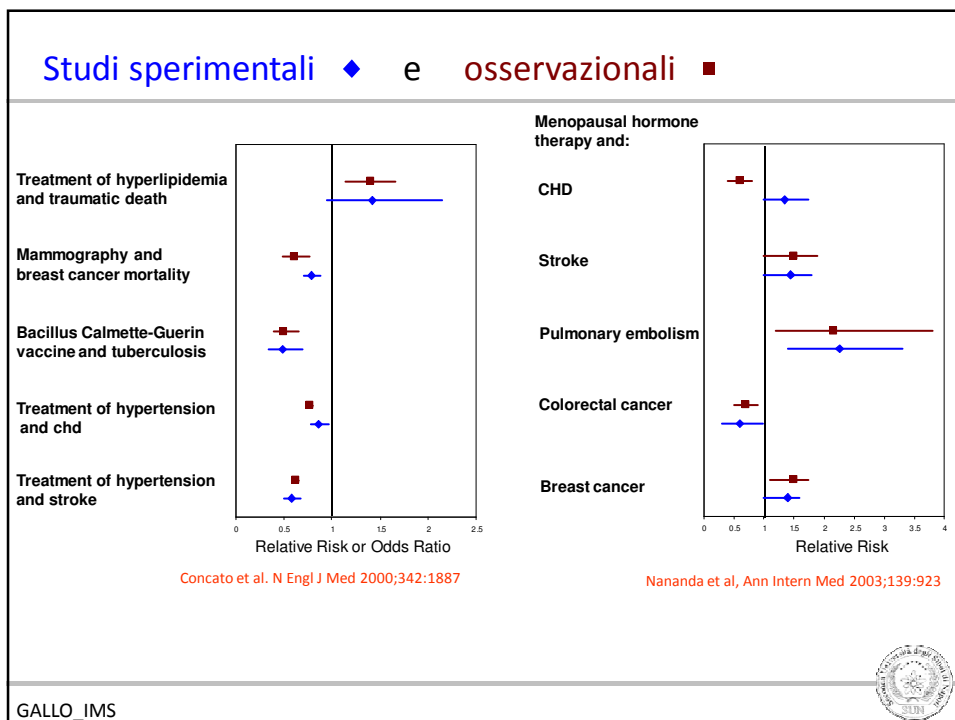
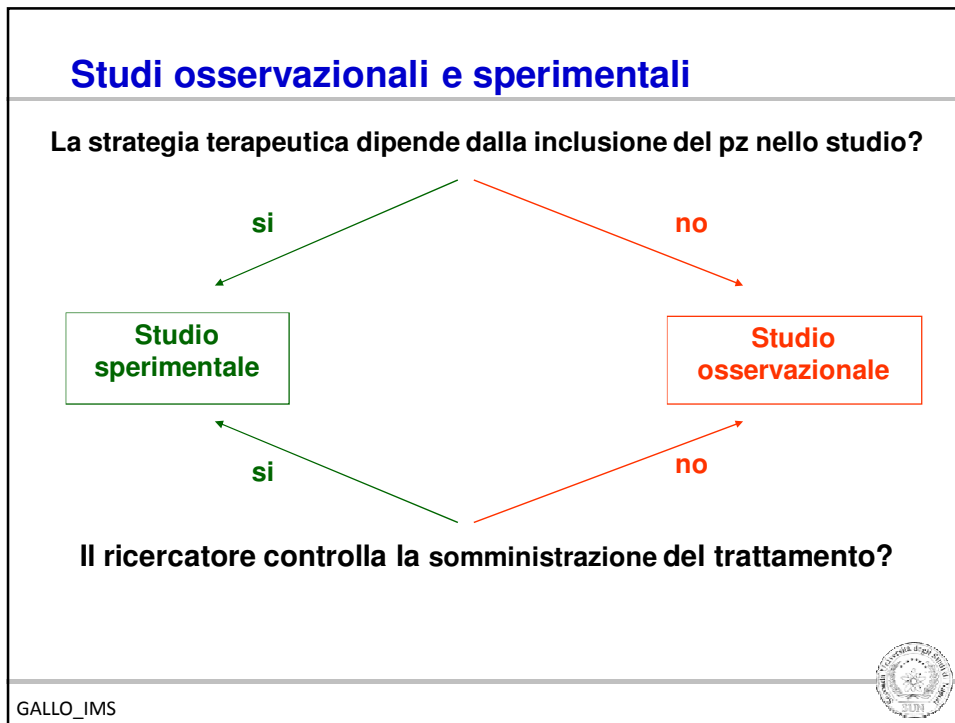
STUDIO SPERIMENTALE

è condotto in condizioni controllate e implica la manipolazione di una o
determina

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

GALLO_IMS





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

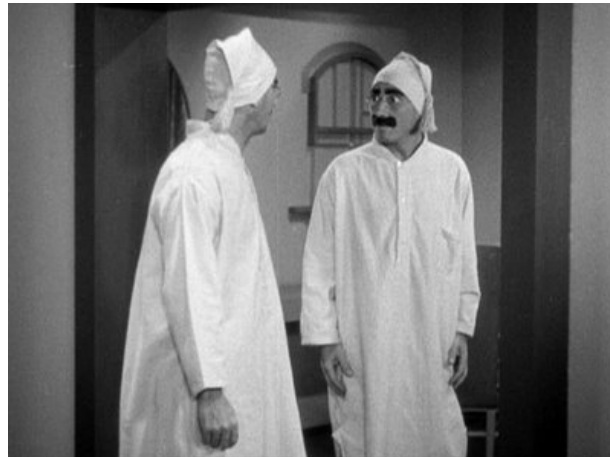
GALLO_IMS



Comparabilità

Per ottenere risultati validi

- è necessario un gruppo di confronto
- il contrasto fra i gruppi confrontati stima l'effetto atteso del trattamento
- i gruppi confrontati devono essere simili



GALLO_IMS



Comparabilità

Per ottenere risultati validi i gruppi confrontati devono essere simili

Problema

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

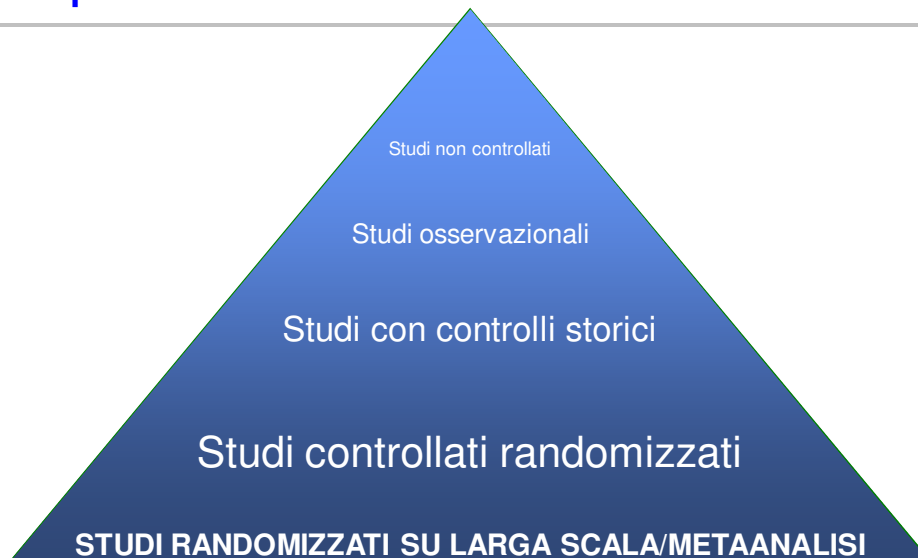
Azione

Randomizzazione

GALLO_IMS



La piramide dell'evidenza



GALLO_IMS



Randomizzazione: perché?

- 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

GALLO_IMS



Randomizzazione

Come assegnare 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

Come generare la sequenza casuale?

GALLO_IMS



Come assegnare i pazienti al trattamento?

	<u>non prevedibile</u>	<u>verificabile</u>
▪ a giudizio del medico	--	--
▪ giorni alterni	--	✓
▪ liste di randomizzazione depositate presso il centro	--	✓
▪ centralizzata telefonica	✓	✓
▪ buste chiuse opache	✓	✓

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



GALLO_IMS

Randomizzazione

Come assegnare 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

Come generare la sequenza casuale?

- tabelle di numeri casuali
- generazione al computer



GALLO_IMS

Comparabilità

Per ottenere risultati validi i gruppi confrontati devono essere simili

Problema

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

Azione

- Randomizzazione
- In cieco
- Placebo

GALLO_IMS



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) sono a conoscenza del trattamento che il malato sta effettivamente ricevendo.

- Malato: cooperazione allo studio, risposta clinica
- Medico: modificazioni di dose, frequenza dei controlli, continuità della terapia, risposta clinica
- La distorsione potenziale è tanto maggiore quanto più soggettiva è la risposta

GALLO_IMS



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.)

GALLO_IMS



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

GALLO_IMS



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)?

GALLO_IMS



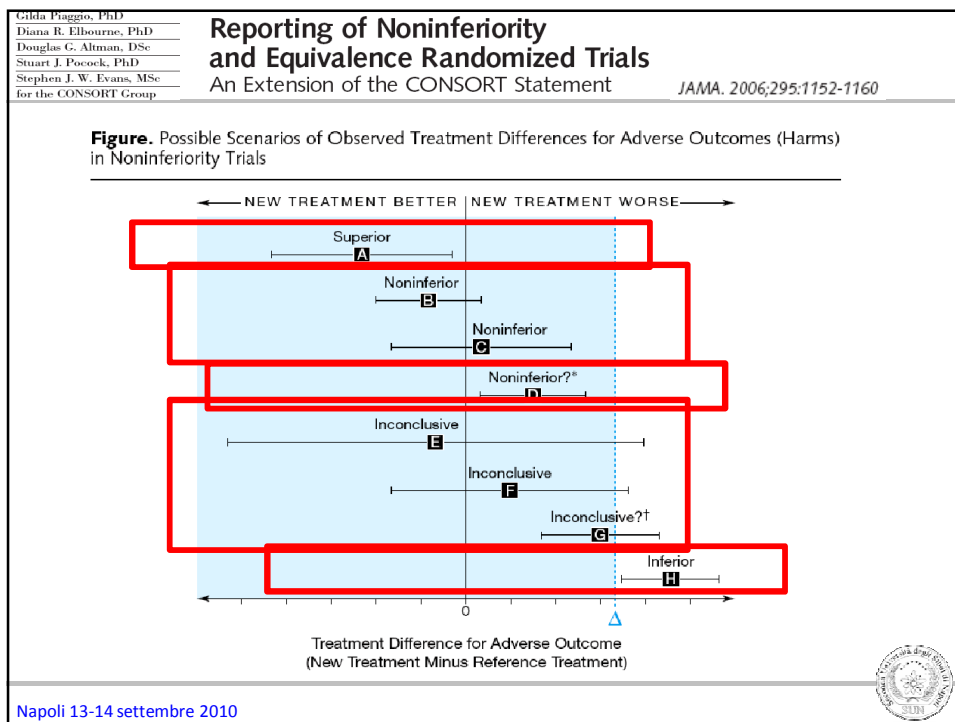
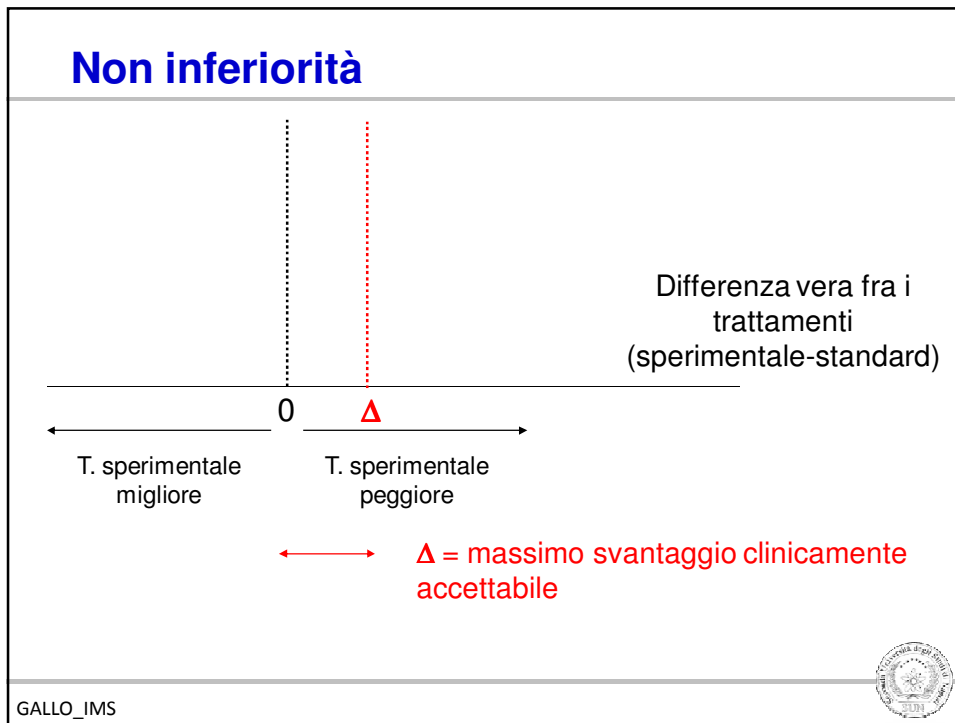
Non inferiorità

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).

GALLO_IMS





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

GALLO_IMS



Qualche principio generale

... sul disegno

Lo studio è in grado di distinguere una eventuale differenza di efficacia fra i trattamenti?

- la randomizzazione è condotta in modo adeguato?
- lo studio è condotto in modo da preservare la comparabilità dei gruppi?
- il trattamento di controllo è appropriato?

GALLO_IMS



Le domande di efficacia

Superiorità (o di differenza)

L'uso del nuovo farmaco comporta un beneficio clinico per i pazienti?

Il nuovo farmaco è più efficace di altri farmaci già noti?

Controllo

Nulla o placebo

Il trattamento noto più efficace

Non inferiorità (o di equivalenza)

Il nuovo farmaco è altrettanto efficace di altri farmaci ma con minori effetti collaterali (o minori disagi o minori costi)?

Il trattamento noto più efficace

GALLO_IMS




Come 'addomesticare' il confronto

- Scegliere un trattamento di confronto che non abbia effetti sull'outcome in studio
- Scegliere un trattamento di confronto attivo che non sia però il più efficace sul mercato
- Scegliere un trattamento di confronto attivo efficace modificandone però le dosi o lo schema terapeutico

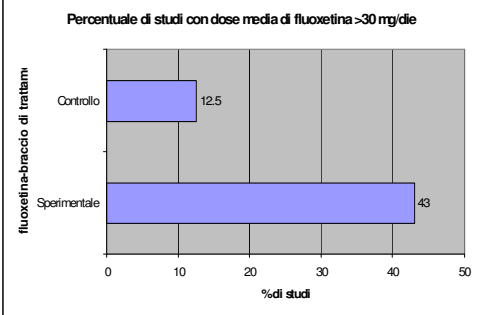
GALLO_IMS





Issue: Volume 58, Number 6
Date: September 2002
Pages: 379 - 386

Results. The systematic search yielded 103 randomised trials. Studies in which fluoxetine was the experimental drug adopted a higher dose regimen than group-2 studies




Braccio di trattamento	% di studi
Controllo	12.5
Sperimentale	43

remissione dei sintomi

58%

71%



29 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 1

Qualche principio generale

... sul disegno

Lo studio è in grado di distinguere una eventuale differenza di efficacia fra i trattamenti?

- la randomizzazione è condotta in modo adeguato?
- lo studio è condotto in modo da preservare la comparabilità dei gruppi?
- il trattamento di controllo è appropriato?
- i pazienti studiati sono simili a quelli che saranno trattati nella pratica clinica?
- la numerosità è adeguata e giustificata?



Generalizzabilità

Chi sono i soggetti studiati?

Popolazione obiettivo



- ❑ Pazienti
- ❑ Modalità di trattamento e di assistenza
- ❑ Misure di esito e durata del follow up
- ❑ Studi profit / no profit

GALLO_IMS



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

GALLO_IMS



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.

GALLO_IMS

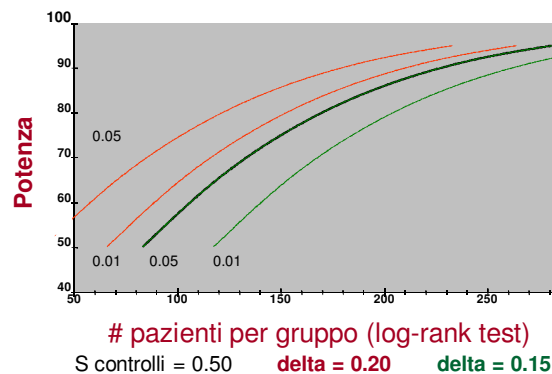


La numerosità aumenta

con il diminuire
dell'errore α

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

con il diminuire
della differenza δ



GALLO_IMS



Qualche principio generale

... sul disegno

Lo studio è in grado di distinguere una eventuale differenza di efficacia fra i trattamenti?

- la randomizzazione è condotta in modo adeguato?
- lo studio è condotto in modo da preservare la comparabilità dei gruppi?
- il trattamento di controllo è appropriato?
- i pazienti studiati sono simili a quelli che saranno trattati nella pratica clinica?
- la numerosità è adeguata e giustificata?
- la misura di efficacia è adeguata sul piano clinico?

GALLO_IMS



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

GALLO_IMS



L' 'endpoint' primario

E' la variabile in grado di fornire l'informazione più convincente sull'obiettivo primario dello studio

- è clinicamente importante
- è misurato in modo affidabile e non distorto
- è sensibile ai cambiamenti nello stato di salute del malato
- è sufficientemente frequente da consentire la misura dell'effetto del trattamento
- è definito prima dell'inizio dello studio
- è la base per la definizione della numerosità

GALLO_IMS



L' 'endpoint' surrogato

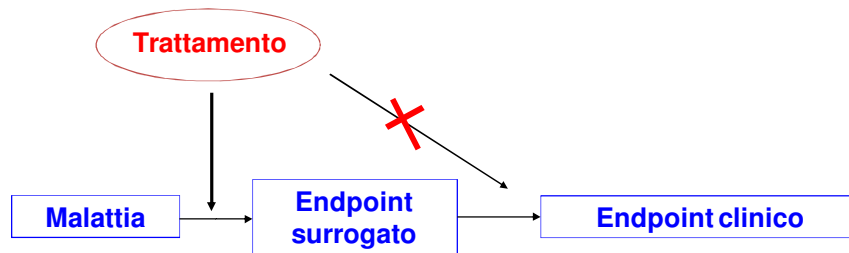
Fornisce una misura indiretta dell'effetto in situazioni in cui la rilevazione diretta dell'effetto clinico non è fattibile o conveniente (ICH E9)

- è correlato con la prognosi clinica
- è sensibile all'effetto della terapia
- è misurato più facilmente rispetto all'endpoint clinico
- è valutabile con una numerosità minore
- è capace di 'assorbire' l'effetto del trattamento

GALLO_IMS



L' 'endpoint' surrogato



GALLO_IMS



L' 'endpoint' surrogato

- potrebbe essere correlato solo parzialmente all'endpoint clinico
- potrebbe essere correlato ad un endpoint clinico, ma non ad altri
- non predice affidabilmente l'entità dell'effetto clinico
- non è generalizzabile da una classe di farmaci all'altra (e talvolta da un farmaco all'altro nella stessa classe)
- dovrebbe essere usato soprattutto nelle fasi iniziali
- non dovrebbe essere usato negli studi pragmatici
- dovrebbe essere usato il meno possibile

GALLO_IMS



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

41 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 1



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

42 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 1



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

GALLO_IMS



Gli 'endpoint' composti: perché?

- Può essere difficile identificare un unico endpoint primario
- Aumentano il numero di eventi
 - ❑ minore numerosità
 - ❑ maggiore efficienza statistica
- Rimuovono il problema dei rischi competitivi

GALLO_IMS



Gli 'endpoint' composti: problemi

- sono spesso costruiti in modo non univoco
- se i componenti si comportano in modo diverso c'è una diluizione dell'effetto (e minore potenza)
- è inappropriato attribuire l'effetto globale del trattamento ai singoli componenti
- il risultato dipende dalle componenti più frequenti, spesso quelle clinicamente meno rilevanti
- il risultato dipende da endpoint soggettivi

GALLO_IMS

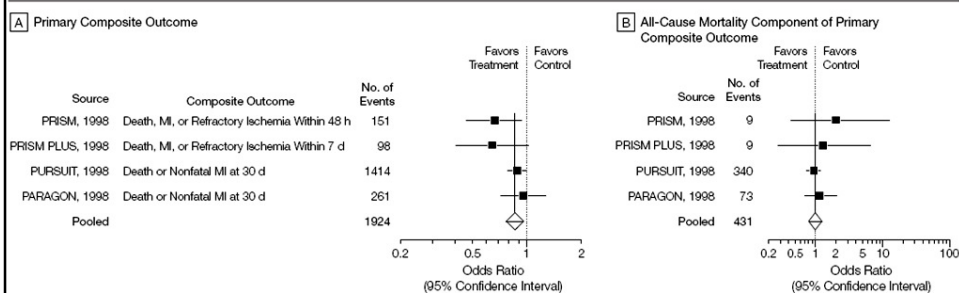


Composite Outcomes in Randomized Trials

Greater Precision But With Greater Uncertainty?

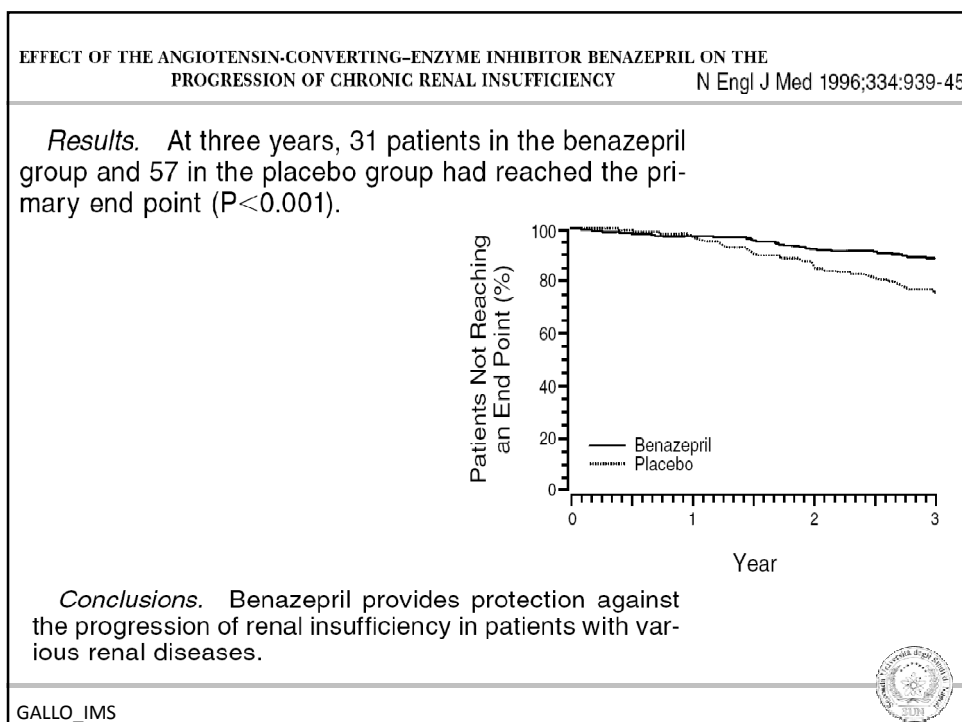
JAMA. 2003;289:2554-2559

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



46 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 1





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).

48 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 1

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

GALLO_IMS



Qualche principio generale

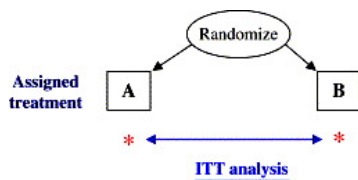
... sull'analisi

- le analisi sono coerenti con la domanda di studio?
- è conservata la comparabilità dei gruppi?
- le modalità di analisi sono definite a priori?
- analisi ripetute in soggetti diversi sono giustificate?
- le conclusioni sono coerenti con i risultati?

GALLO_IMS



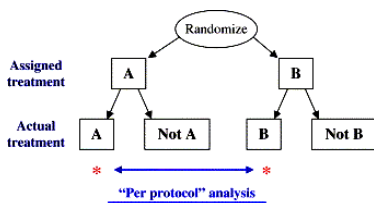
Analisi 'intention-to-treat' (ITT) vs 'per protocol' (PP)



* : 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

GALLO_IMS



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

GALLO_IMS



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)

GALLO_IMS



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

GALLO_IMS



Qualche principio generale

... sull'analisi

- le analisi sono coerenti con la domanda di studio?
- è conservata la comparabilità dei gruppi?
- le modalità di analisi sono definite a priori?
- analisi ripetute in soggetti diversi sono giustificate?
- le conclusioni sono coerenti con i risultati?

If you torture your data long enough, they will tell you whatever you want to hear (JL Mills. NEJM 1993)

GALLO_IMS

