

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



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

2 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.

3 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 trialLancet 1998; **352**: 17-20

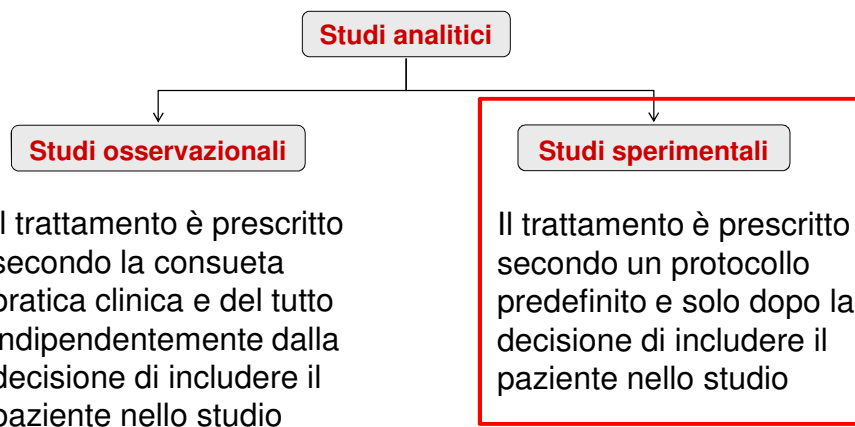
Obiettivo: Valutare l'efficacia del tamoxifene nel trattamento dei pazienti con HCC

4 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 1



Studi sperimentali e osservazionali

Valutano la relazione fra trattamento e frequenza dell'esito



5 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?



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

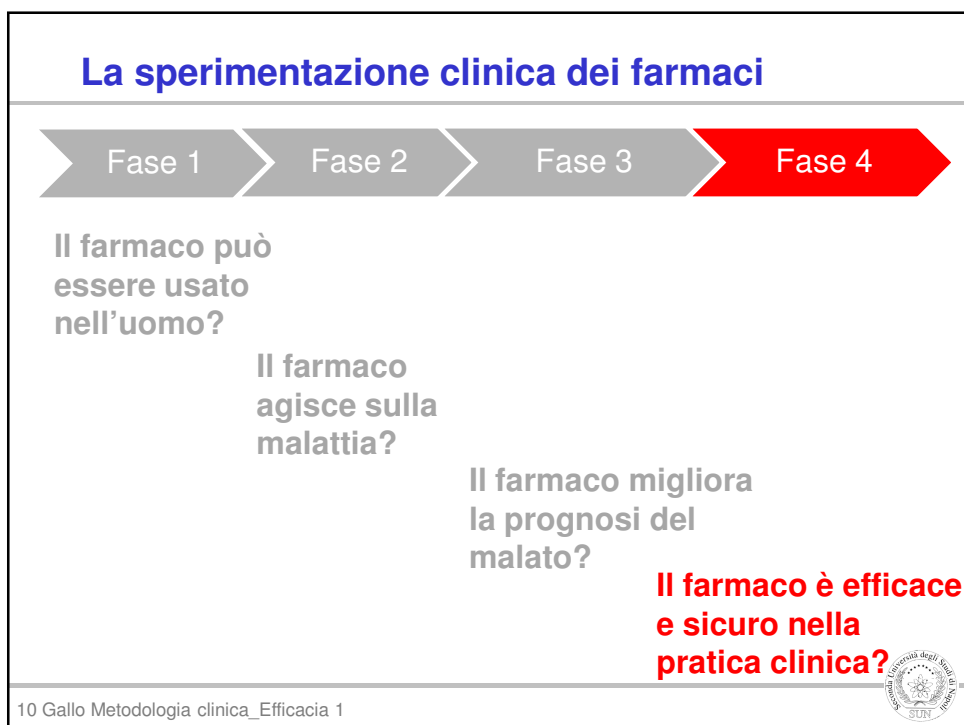
La sperimentazione clinica dei farmaci

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

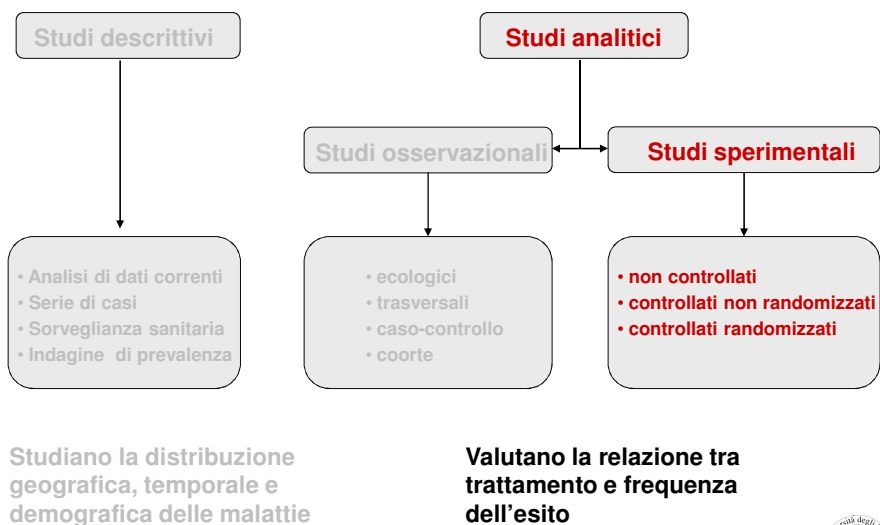
I disegni sperimentali per la valutazione dell'efficacia



17 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 1

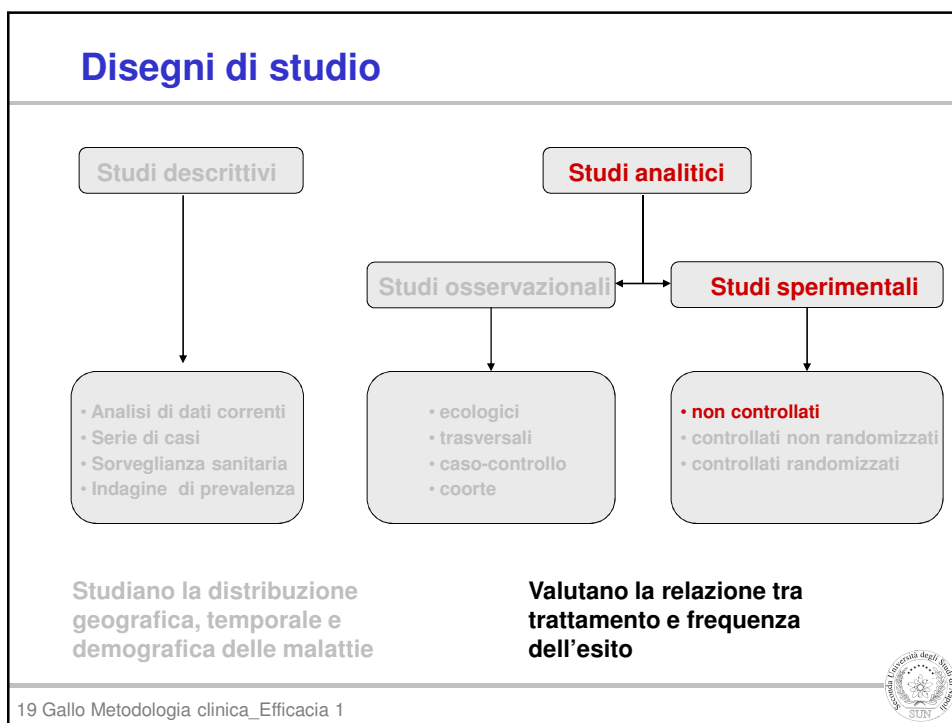


Gli studi sperimentali nella valutazione delle terapie



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
			Differenza media -1.5 mm Hg

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
			Differenza media -14.1 mm Hg!

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

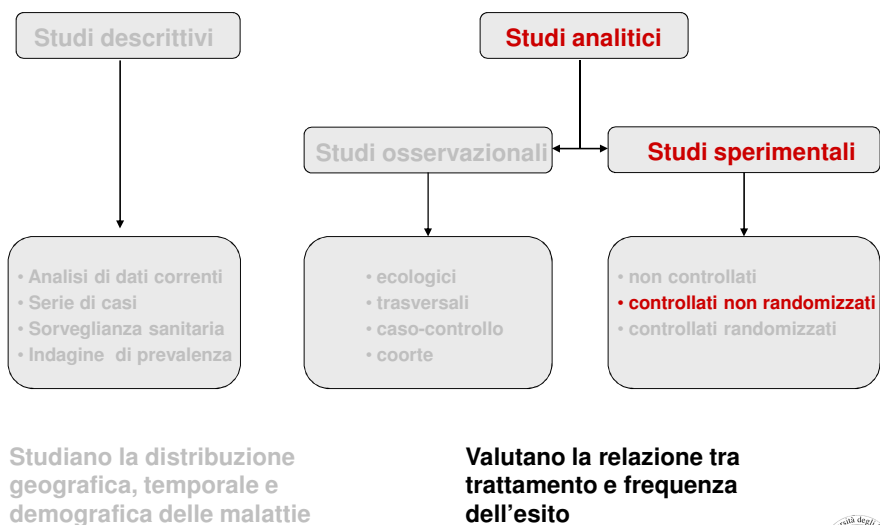
➤ L'effetto di un trattamento non è misurabile direttamente

L'effetto di un trattamento è stimato dal confronto del risultato osservato nei pazienti che ricevono il trattamento con quello osservato nei pazienti che non lo ricevono

23 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 1



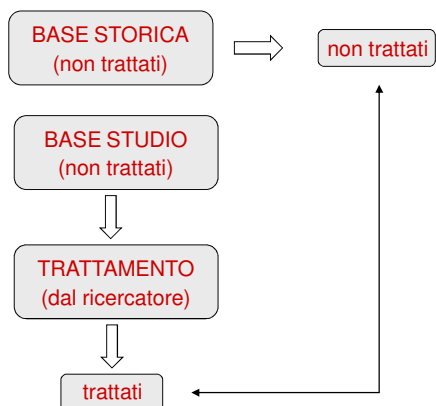
Disegni di studio



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

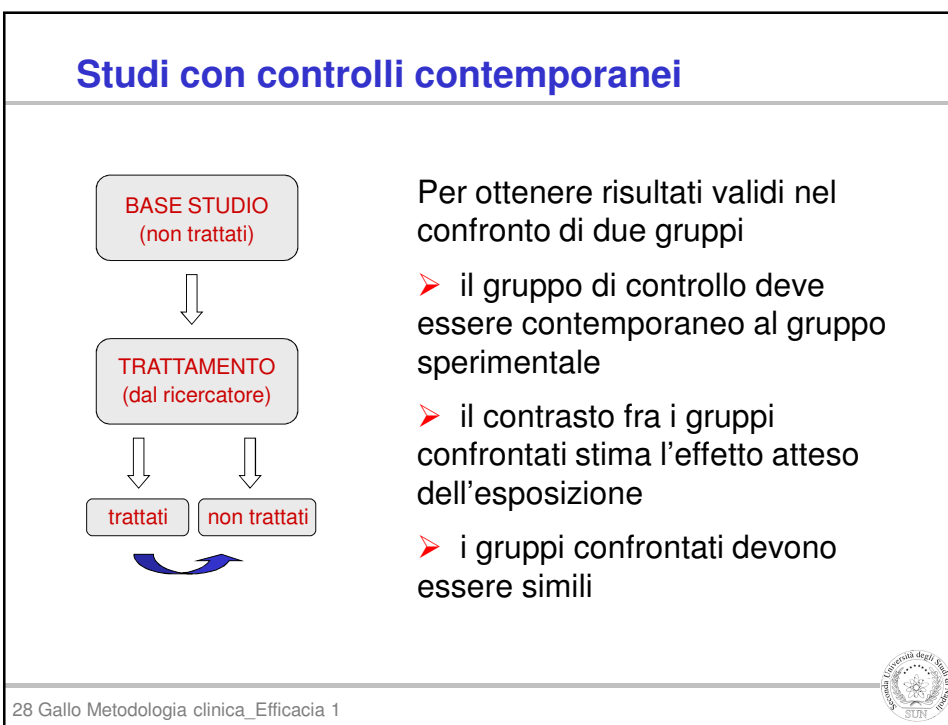
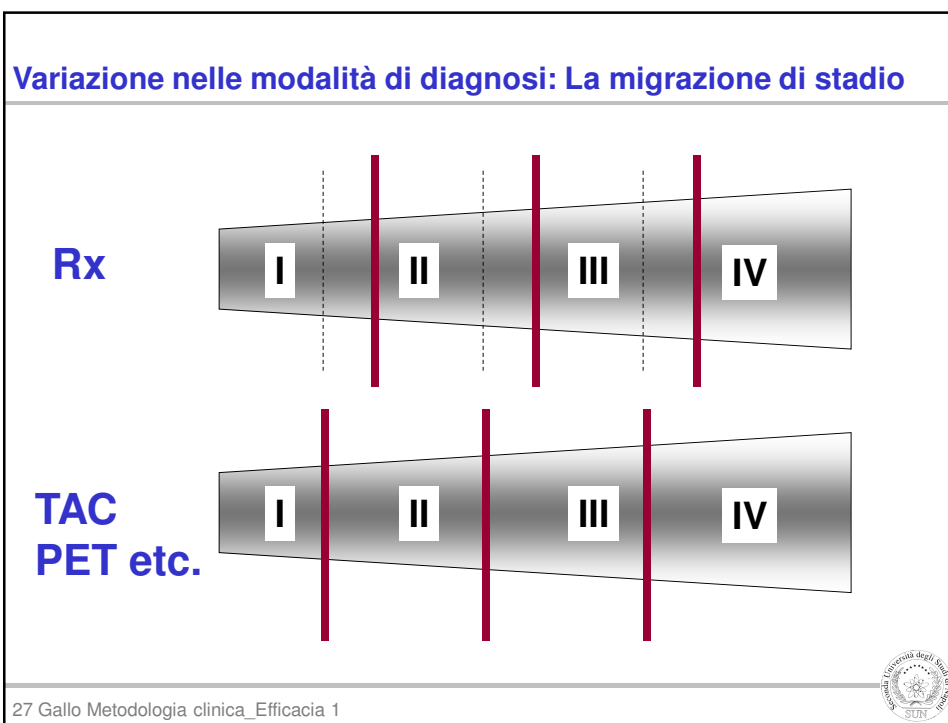
In realtà gli studi con controlli storici si prestano facilmente ad errori sistematici perché variazioni dell'esito nel tempo si possono avere per...

- 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





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



C.I. di Metodologia clinica

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

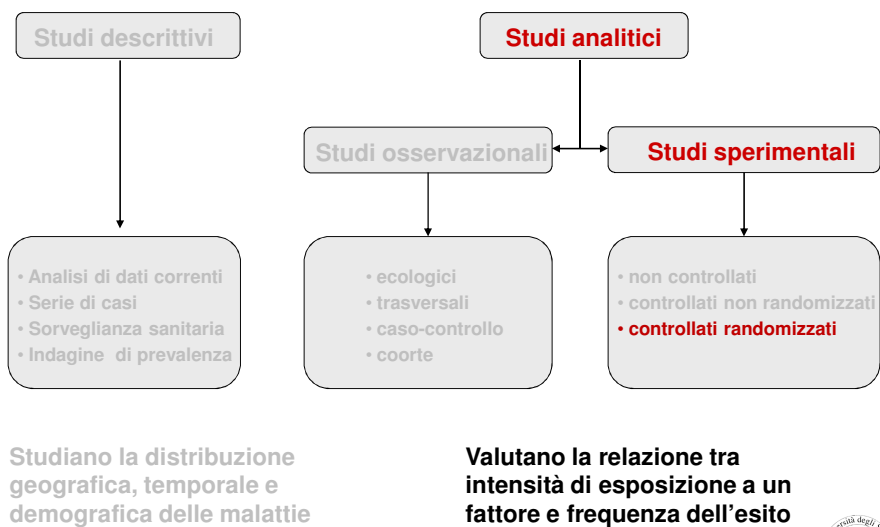
Comparabilità dei trattamenti
Randomizzazione



31 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 1

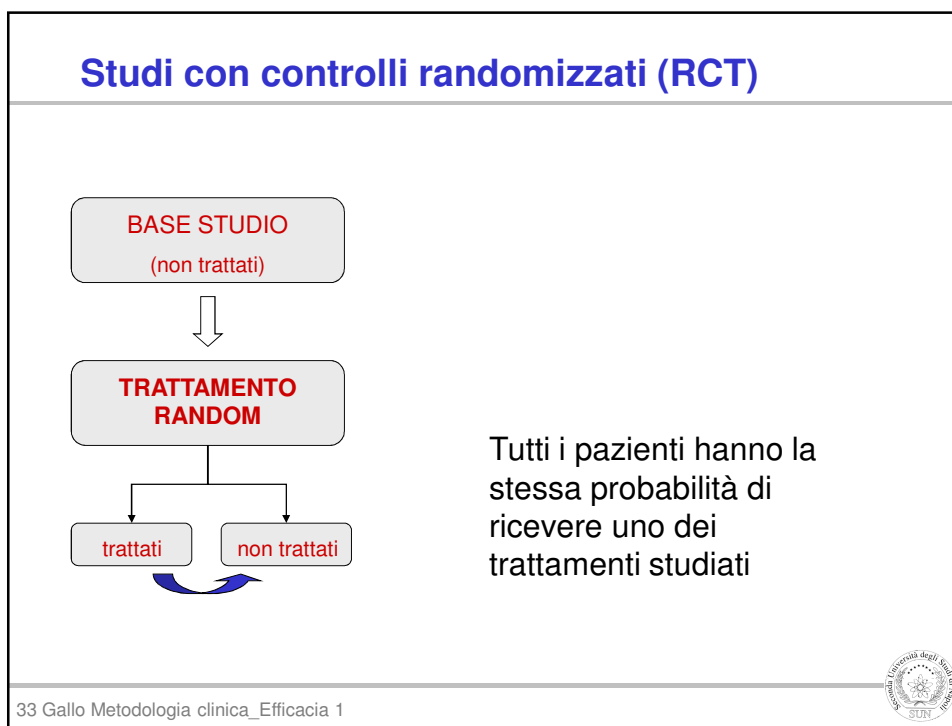


Disegni di studio



32 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 1





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 of 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

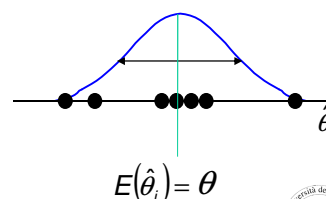
35 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 1



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)
- E' il modo più eticamente accettabile di assegnare i malati ai trattamenti confrontati
- Garantisce la validità dei test statistici

L'effetto osservato del trattamento dipende dall'effetto 'vero' $E(\hat{\theta}_i) = \theta$ e dalla sola variabilità casuale, perché i pazienti sono assegnati a sorte ai trattamenti confrontati



36 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 1



DEXAMETHASONE IN ADULTS WITH BACTERIAL MENINGITIS N Engl J Med 2002;347:1549-56		
TABLE 1. BASE-LINE CHARACTERISTICS OF THE STUDY POPULATION.*		
CHARACTERISTIC	DEXAMETHASONE GROUP (N=157)	PLACEBO GROUP (N=144)
Age — yr	44±18	46±20
Male sex — no. (%)	89 (57)	80 (56)
Basis for eligibility — no. (%)		
Bacteria in CSF on Gram's staining	116 (74)	99 (69)
No bacteria in CSF on Gram's staining but CSF white-cell count >1000 per mm ³	38 (24)	42 (29)
Cloudy CSF only	3 (2)	3 (2)
Duration of symptoms before admission — hr		
Median	24	24
Range	1–336	1–167
Seizures — no. (%)	15 (10)	7 (5)
Findings on admission		
CSF pressure — cm of water†	37±13	34±14
Score on Glasgow Coma Scale‡		
Median	12	12
Range	3–14	3–14
Score <8, indicating coma — no. (%)	25 (16)	23 (16)

*Plus-minus values are means ±SD. CSF denotes cerebrospinal fluid.

Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events			
N Engl J Med 2008;358:1547-59			
Table 1. Baseline Characteristics of the Patients.*			
Characteristic	Ramipril (N=8576)	Telmisartan (N=8542)	Combination Therapy (N=8502)
Age — yr	66.4±7.2	66.4±7.1	66.5±7.3
Blood pressure — mm Hg†	141.8±17.4/82.1±10.4	141.7±17.2/82.1±10.4	141.9±17.6/82.1±10.4
Heart rate — beats/min	67.9±12.2	68.0±12.3	67.7±12.2
Body-mass index‡	28.1±4.5	28.1±4.6	28.0±4.5
Cholesterol — mmol/liter			
Total	4.9±1.1	4.9±1.1	5.0±1.2
LDL	2.9±1.0	2.9±1.0	2.9±1.0
HDL	1.3±0.4	1.3±0.4	1.3±0.4
Triglycerides — mmol/liter	1.7±1.1	1.7±1.1	1.7±1.1
Glucose — mmol/liter	6.7±2.6	6.7±2.5	6.7±2.6
Creatinine — μmol/liter	93.5±22.8	93.8±22.8	93.8±22.8
Potassium — mmol/liter	4.4±0.4	4.4±0.4	4.4±0.5
Female sex — no. (%)	2331 (27.2)	2250 (26.3)	2250 (26.5)

*Plus-minus values are means ±SD. HDL denotes high-density lipoprotein, and LDL low-density lipoprotein.

Descrizione delle caratteristiche dei pazienti

DEXAMETHASONE IN ADULTS WITH BACTERIAL MENINGITIS

Al basale le caratteristiche cliniche e i risultati dei test di laboratorio erano simili nel gruppo di desametazone e placebo. Nel gruppo con desametazone c'era una più alta percentuale di crisi convulsive (Table 1).

ESPORT

Come riportato nella Tabella 1, i due gruppi di randomizzazione non presentavano differenze significative al basale in termini di caratteristiche demografiche e cliniche.

ONTARGET

Le caratteristiche dei 25.620 pazienti randomizzati erano simili nei tre gruppi in studio (Table 1).

Tamoxifen in treatment of hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial

Tutte le caratteristiche dei pazienti (Tabella 1) e dei tumori (tabella 2) erano ben bilanciate fra i due gruppi di trattamento.

39 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 1



Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for naïve patients with genotype 1 chronic hepatitis C: a randomized controlled trial³⁷

Journal of Hepatology 41 (2004) 474–481

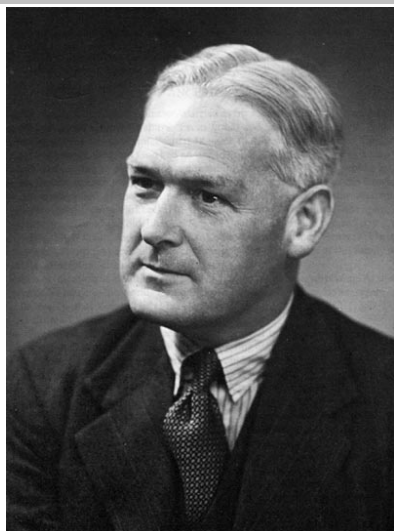
Table 1
Baseline characteristics of participants by treatment groups

Variable	PEG-IFN- α 2b plus ribavirin (n = 163)	IFN- α 2b plus ribavirin (n = 148)	P
Age (yrs)	49.91 \pm 11.11	49.51 \pm 11.10	0.75
Male sex (n (%))	101 (62)	93 (62)	0.99
Weight (kg)	69.41 \pm 11.95	71.56 \pm 13.04	0.13
Body mass index (kg/m ²)	24.60 \pm 3.25	24.97 \pm 3.51	0.33
Haemoglobin (g/dl)	14.90 \pm 1.23	14.83 \pm 1.46	0.66
White blood cell count ($\times 10^3$ /mmc)	4.8 \pm 3.8	4.2 \pm 2.9	0.07
Platelet count ($\times 10^3$ /mmc)	188 \pm 63.02	190 \pm 53.67	0.86
γ -glutamyltransferase (UNL)	1.78 \pm 1.19	1.79 \pm 1.52	0.93
Mean aminotransferases levels (UNL)			
Aspartate aminotransferase	2.02 \pm 1.02	1.85 \pm 1.07	0.17
Alanine aminotransferase	3.23 \pm 2.00	2.78 \pm 2.05	0.052
Serum HCV-RNA (n (%))			
$\leq 8 \times 10^5$ IU/ml	90 (55.2)	89 (60.1)	0.39
$> 8 \times 10^5$ IU/ml	73 (44.8)	59 (39.8)	
Mean HCV-RNA levels (IU/ml $\times 10^6$)	2.69 \pm 8.85	2.11 \pm 5.91	0.24
Histology at biopsy			
Grading (n (%))			
Mild (1–8)	137 (84)	125 (84.6)	0.92
Moderate/severe (9–18)	26 (16)	23 (15.4)	
Mean grading	6.85 \pm 1.94	6.76 \pm 1.81	0.68

Values with plus/minus signs are means \pm SD.



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.

