

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:

- Conoscere e applicare le principali tecniche di randomizzazione
- Discutere le differenze e le implicazioni degli studi di superiorità e non inferiorità

2 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 2



C.I. di Metodologia clinica

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

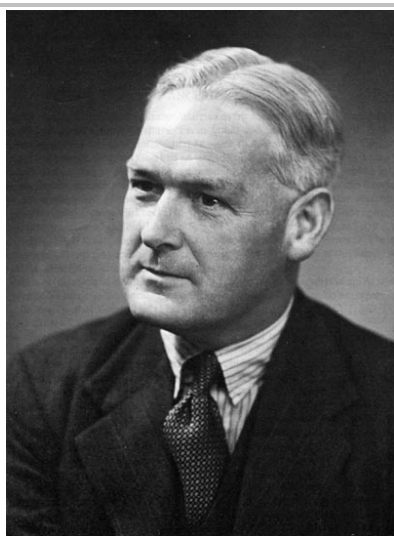
Comparabilità dei trattamenti
Come randomizzare



3 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 2



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.

4 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 2



Randomizzazione

Come è generata la sequenza casuale?

- tabelle di numeri casuali
- generazione al computer

Come sono assegnati i pazienti al trattamento?



5 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 2

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
1	8	0	9	4	2	5	2	5	8	2	4	7	1	3	4	7	7	4	3	3	3	6	2	0	1	8	9	7	2	1	3	4
2	3	5	6	3	2	1	9	8	8	2	1	1	9	0	4	5	2	6	1	8	2	7	5	1	2	6	2	7	1	0	9	5
3	1	3	3	0	6	3	3	1	3	7	5	3	9	6	9	3	8	7	3	8	6	6	1	5	1	5	3	8	8	5	4	3
4	3	5	6	5	0	0	1	6	2	2	4	3	6	4	3	2	4	7	9	6	6	0	9	5	5	2	8	3	1	6	2	0
5	7	8	5	0	5	9	2	5	5	5	8	8	7	3	1	1	2	1	9	2	4	5	4	5	3	5	3	0	5	5	8	9
6	4	4	9	0	5	4	1	7	9	7	2	7	6	1	5	3	5	9	0	1	4	8	7	8	9	9	8	0	9	8	7	7
7	6	6	4	5	9	1	0	4	9	3	1	8	8	8	1	9	7	5	3	7	2	7	8	5	9	3	7	3	2	4	4	5
8	3	6	2	6	5	9	9	5	1	2	1	5	9	7	5	3	9	2	2	3	5	6	5	8	2	9	4	4	2	8	9	9
9	4	8	6	5	4	8	2	0	7	5	5	4	0	6	1	2	9	6	8	3	4	2	5	1	9	1	3	8	1	7	0	9
10	6	4	9	8	7	5	1	9	0	4	7	4	7	8	1	8	6	8	3	2	9	6	8	3	9	8	7	2	4	0	9	0
11	6	7	2	2	9	8	6	9	9	3	6	1	7	8	7	5	4	8	8	3	1	3	1	5	9	6	7	9	8	8	3	4
12	9	7	4	8	5	9	3	2	5	1	1	5	2	7	2	1	0	0	3	3	9	3	0	3	9	7	1	3	4	0	1	2
13	5	6	4	1	1	4	1	7	1	4	1	9	7	4	3	4	8	1	6	5	7	3	6	8	1	2	1	8	5	0	3	9
14	7	4	4	4	9	2	0	0	8	8	4	0	5	8	8	2	4	3	8	8	3	9	0	4	9	1	9	9	9	3	3	6
15	8	2	7	9	3	0	1	9	4	6	7	2	3	7	4	3	3	9	7	9	4	6	8	9	9	0	2	1	6	9	9	0
16	0	1	6	1	7	6	1	7	1	0	2	4	2	3	8	7	2	8	9	1	6	6	7	7	1	5	8	5	2	4	8	2
17	7	3	8	8	9	7	5	9	7	5	5	5	6	6	2	4	9	9	7	7	2	0	0	8	5	5	9	6	9	7	4	0
18	7	8	3	0	4	7	1	4	3	6	9	5	2	9	1	9	1	8	0	4	4	0	4	4	1	0	3	4	2	5	9	7
19	9	8	8	7	4	2	1	6	6	5	2	6	4	5	3	5	8	4	3	0	5	2	7	0	9	8	0	5	0	7	6	8
20	1	2	6	1	2	5	1	6	8	5	6	9	2	3	1	0	3	9	3	9	8	7	0	3	9	8	4	1	0	3	5	3
21	3	9	4	7	4	9	3	7	7	6	3	4	2	5	4	3	6	2	3	9	7	4	5	5	2	0	5	5	7	7	9	5
22	4	5	5	0	8	1	0	3	1	2	5	0	2	3	0	4	1	1	3	8	9	7	8	8	9	1	4	4	4	5	2	6
23	1	3	4	4	9	6	9	7	2	3	8	3	6	9	7	6	6	2	5	1	4	2	0	1	2	0	3	8	6	5	5	2
24	8	9	7	6	5	8	2	3	8	4	8	7	0	4	5	0	3	1	0	6	9	1	6	6	2	7	1	7	7	6	0	1
25	7	7	1	0	9	9	4	3	6	9	7	8	8	2	7	3	9	7	1	4	9	7	0	0	1	5	6	6	2	8	8	9
26	8	9	5	9	6	0	0	8	8	4	4	2	2	2	8	2	1	5	2	4	2	5	1	7	5	8	1	8	0	0	8	1
27	7	9	4	1	2	3	1	2	2	4	3	1	6	7	0	2	9	9	8	4	3	4	6	9	3	0	8	5	4	7	6	2
28	2	2	8	4	0	8	9	6	9	1	0	7	5	5	4	2	7	3	1	9	3	7	8	2	1	0	6	8	9	5	7	4
29	9	5	9	4	7	4	1	6	9	3	6	5	6	0	4	5	1	1	8	3	5	9	1	6	9	5	9	9	1	1	4	3
30	4	6	1	3	8	5	4	9	6	3	6	9	3	2	0	8	5	1	0	9	9	6	8	0	1	1	6	8	6	1	3	3

Randomizzazione semplice (1:1)

6 S
1 C
5 C
3 C
5 C
9 C
0 S
1 C

Pari = Sperimentale
Dispari = Controllo

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

7 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 2



Randomizzazione a blocchi bilanciati

6 CCSS
1 SSCC
5 CSCS
3 SCCS
5 CSCS
9 -
0 -
1 SSCC

1 SSCC
2 SCSC
3 SCCS
4 CSSC
5 CSCS
6 CCSS

8 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 2



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

9 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 2



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

10 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 2



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

11 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 2



Come hanno randomizzato?

Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk of 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 tempo intercorso dalla diagnosi come fattori di stratificazione

12 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 2



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	22	22
	46	45

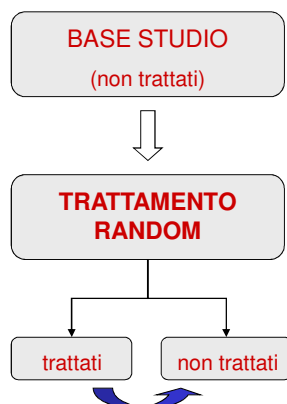
Il nuovo paziente avrà C



13 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 2



Studi con controlli randomizzati (RCT)



Gli studi controllati randomizzati sono il 'gold standard' della valutazione di efficacia delle terapie

Ma

14 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 2



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

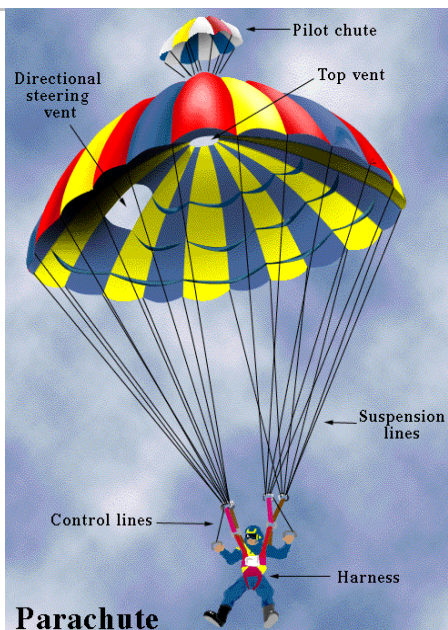
Obiettivo

Valutare se il paracadute è efficace nel prevenire i traumi maggiori da caduta.

Conclusioni

Al pari di molti interventi sanitari, l'efficacia del paracadute non è mai stata verificata rigorosamente con studi controllati randomizzati. I sostenitori della 'Evidence Based Medicine' (EBM) hanno fortemente criticato l'uso di trattamenti valutati solo mediante studi osservazionali. E' nostra opinione che molti trarrebbero beneficio se i più convinti sostenitori della EBM progettassero e partecipassero in prima persona ad uno studio randomizzato sull'efficacia del paracadute.

15 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 2



Parachute

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

C'è un *bias* nei criteri di inclusione che Smith and Pell hanno utilizzato ...

Tutti sappiamo infatti che inciampare e cadere raramente porta a morte. Io parteciperei volentieri ad un RCT sull'uso del paracadute per cadute su un materasso soffice da un'altezza di 10-100 cm.

Senza dubbio io vorrei una dimostrazione molto forte prima di essere convinto della necessità di indossare un paracadute come misura preventiva ogni mattina quando vado in ufficio.

On the Value of Evidence for Parachutes

21 January 2004

Il pericolo di questo tipo di articoli è che può indurre ad etichettare come 'paracadute' delle tecnologie mediche che in realtà non lo sono.

16 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 2



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

non appropriati

➤ eventi avversi rari
➤ interventi su patologie rare
➤ esiti lontani nel tempo

impraticabili

➤ preferenze di medico o paziente
➤ problemi etici
➤ bias di contaminazione
➤ interventi complessi

Gli studi osservazionali sono complementari agli studi sperimentali
Risentono in misura maggiore dell'azione di errori sistematici (es. *bias* da indicazione)

Devono comunque essere disegnati, condotti e analizzati in modo adeguato al raggiungimento dell'obiettivo

17 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 2



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>		
	1	2	3
<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

18 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 2



C.I. di Metodologia clinica

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

Comparabilità dei trattamenti
Placebo e doppio cieco



19 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

20 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.)

21 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

22 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?



23 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

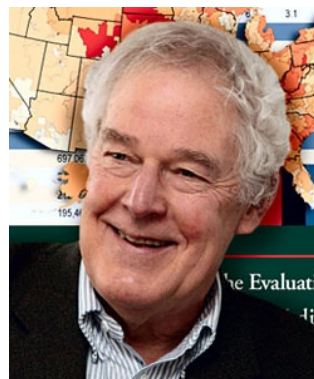
24 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 2



Due statistici si incontrano ...



Come stai?



In confronto a chi?

25 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 desametasone 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

26 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

27 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)?

28 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 2



Farmaci 'me-too'



Goddard Cartoon ©PharmaVentures; all rights reserved

29 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 2



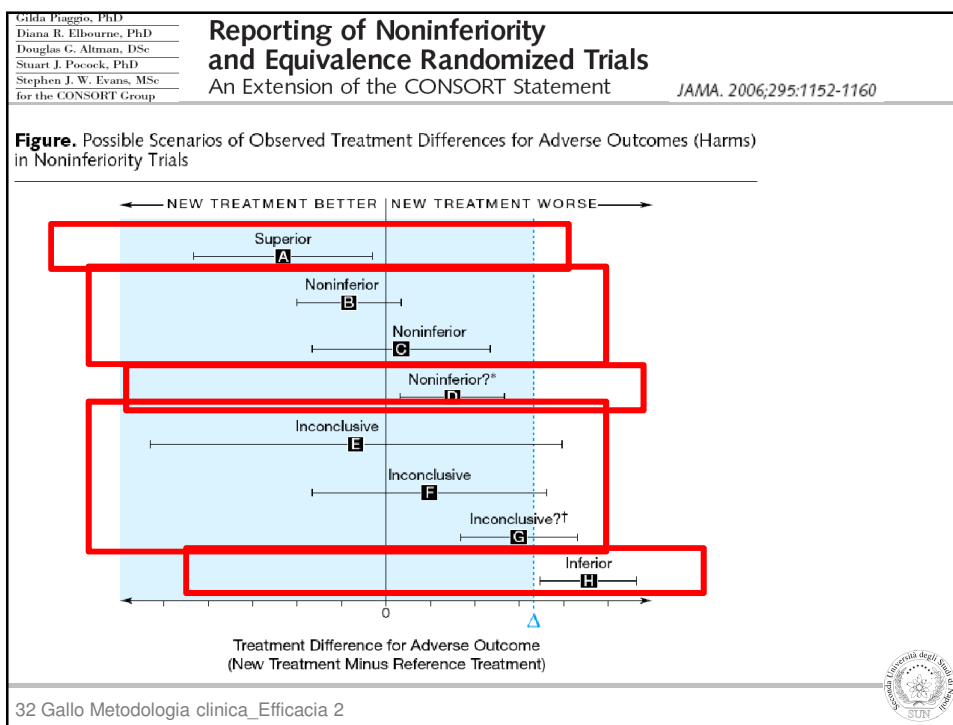
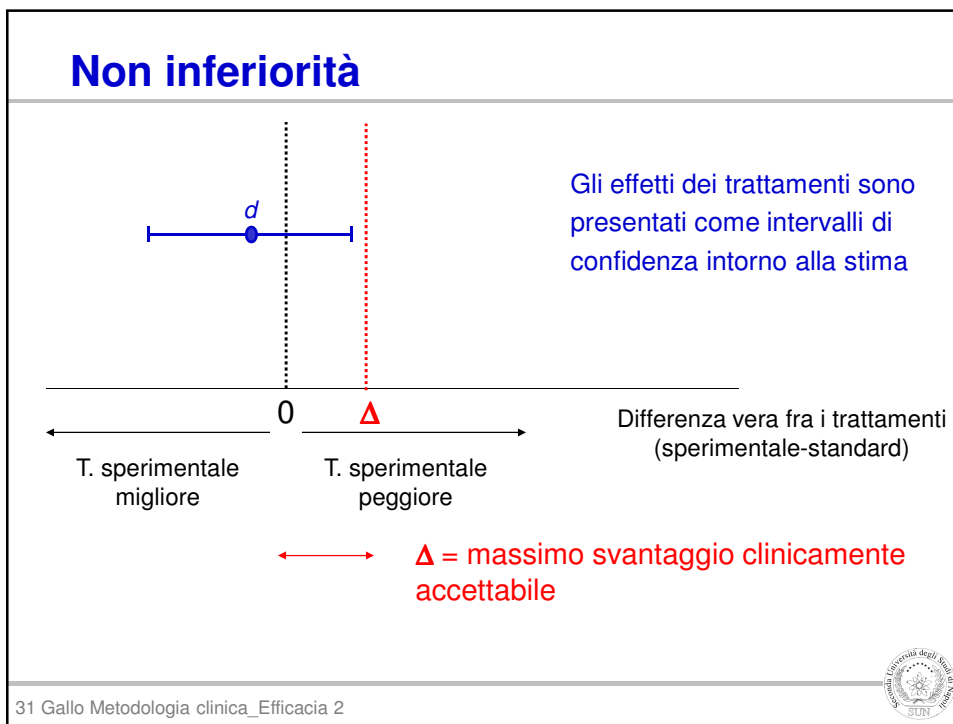
Non inferiorità

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).

30 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

33 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 2



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.

34 Gallo Metodologia clinica_Efficacia 2

