

## 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:

- Riconoscere gli endpoint composti e surrogati
- 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

2 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 1



## C.I. di Metodologia clinica

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

Qual è l'esito che viene studiato?



3 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 3



### 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*)

4 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 3



### Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk or 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 trial

Lancet 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.

5 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 3



## 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**

6 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 3



## 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.

7 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 3



### *Efficacia antipertensiva e sicurezza di olmesartan medoxomil e ramipril in pazienti anziani con ipertensione essenziale lieve-moderata: lo studio ESPORT*

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*)

Gli endpoint secondari dello studio erano:

- la percentuale di pazienti normalizzati dopo 2, 6 e 12 settimane di trattamento in doppio cieco;
- la percentuale di pazienti normalizzati più i pazienti responder dopo 2, 6 e 12 settimane di trattamento in doppio cieco;
- le variazioni nelle 24 ore, nelle ore diurne e in quelle notturne della PAS e PAD medie dopo 12 settimane di trattamento;
- le variazioni orarie medie della PAS e della PAD con il trattamento;
- le variazioni della PAS e della PAD nelle ultime 6 ore dell'intervallo tra le dosi dopo 12 settimane di trattamento;
- l'indice di attenuazione (*smoothness index*) di PAS e PAD dopo 12 settimane di trattamento

8 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 3



## 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

9 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 3

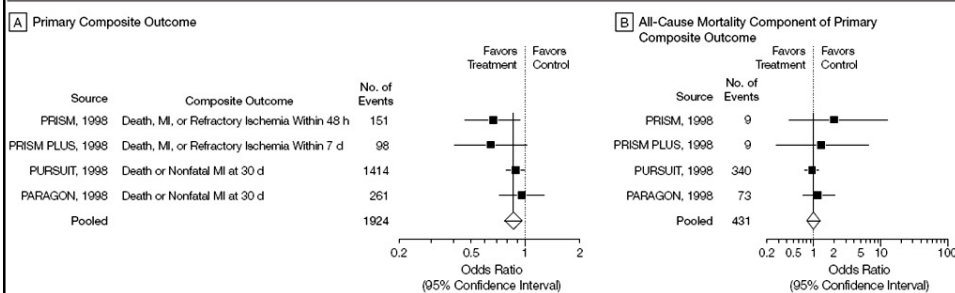


## Composite Outcomes in Randomized Trials

Greater Precision But With Greater Uncertainty?

*JAMA. 2003;289:2554-2559*

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



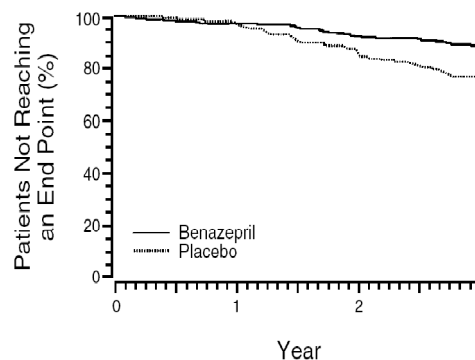
Results of pivotal trials for primary composite outcomes and for all-cause mortality alone as a component of the primary composite outcome. Error bars indicate 95% confidence intervals. MI indicates myocardial infarction; PRISM, the Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management trial; 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.

10 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 1



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.

11 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 3



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).

12 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 ( $P=0.04$ ).

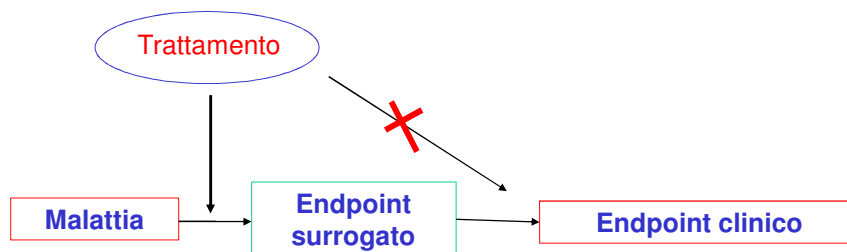
La morte non era tra gli endpoint principali e il risultato non è riportato nell'abstract

13 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 3



## 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)



14 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 3



## 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

15 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

16 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?**



17 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 3



### DEXAMETHASONE IN ADULTS WITH BACTERIAL MENINGITIS

N Engl J Med 2002;347:1549-56

Ipotizzando che il desametazone 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.

18 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 3



### Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk or 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%.

19 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

20 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 3



**DEXAMETHASONE IN ADULTS WITH BACTERIAL MENINGITIS**

N Engl J Med 2002;347:1549-56

**Metodi**

Ipotizzando che il desametazone 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.

**Risultati**

La percentuale di pazienti con esito sfavorevole fu significativamente minore nel gruppo con desametazone rispetto al gruppo con placebo (15% vs 25%; rischio relativo 0,59; intervallo di confidenza al 95% da 0,37 a 0,94; p=0,03).

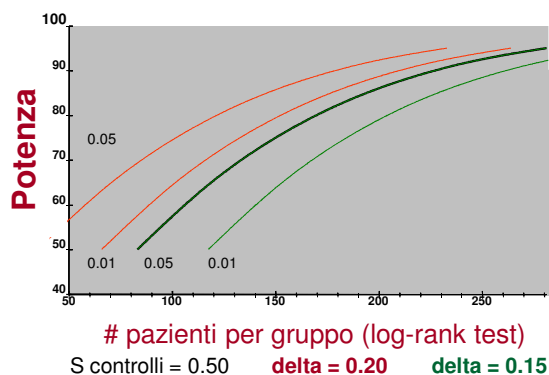
21 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 3

**La numerosità****aumenta**

con il diminuire della probabilità  $\alpha$  dell'errore di I tipo

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

con il diminuire dell'effetto  $\theta$  da riconoscere



È calcolata in funzione del tipo di test utilizzato per la verifica dell'ipotesi

22 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 3



## C.I. di Metodologia clinica

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

**Comparabilità dei trattamenti**  
**Analisi ITT vs analisi PP**



24 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 3



## Nessuno è perfetto!

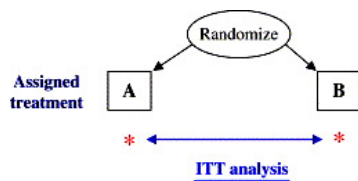
- Scarsa aderenza al trattamento
- Scarsa aderenza al follow up
- Rifiuto del consenso
- Errori nella randomizzazione
- Osservazioni incomplete o mancanti
- .....



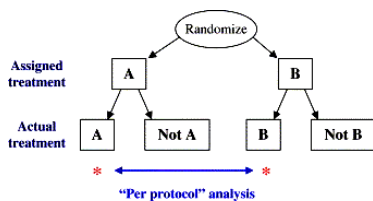
25 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 3



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



\* : indicates groups being compared in analysis



\* : 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).

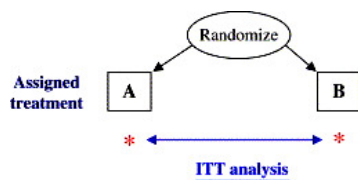
I malati sono analizzati in accordo con il trattamento assegnato.

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

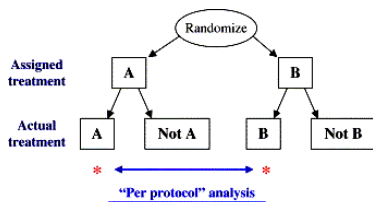
26 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 3



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



\* : indicates groups being compared in analysis



\* : indicates groups being compared in analysis

➤ preserva gli effetti della randomizzazione

➤ misura l'effetto 'vero' del trattamento

➤ misura l'effetto 'teorico' del trattamento nei pazienti 'ideali'

➤ è facilmente soggetta al bias di selezione

27 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)

28 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

30 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 of Vascular Events

N Engl J Med 2008;358:1547-59

ONTARGET

### Tamoxifen in treatment of hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial

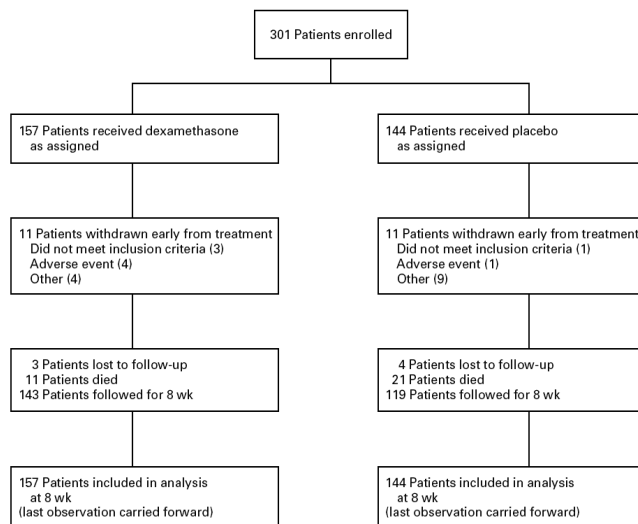
Lancet 1998; 352: 17-20

31 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 3



## Descrizione dei pazienti studiati

### DEXAMETHASONE IN ADULTS WITH BACTERIAL MENINGITIS



A 11 pazienti in ogni gruppo il trattamento è stato interrotto precocemente, ma tutti i 301 pazienti hanno ricevuto il trattamento assegnato, almeno inizialmente)

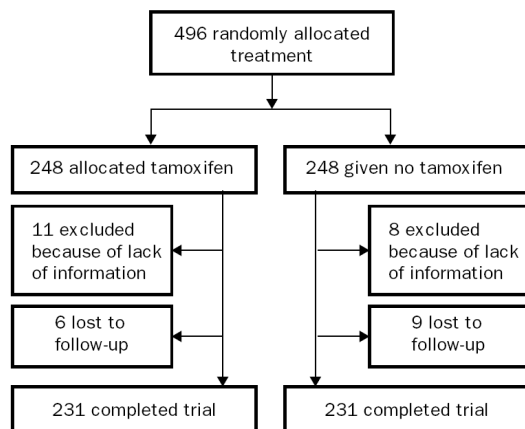
32 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 1



## Descrizione dei pazienti studiati

### Tamoxifen in treatment of hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial

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



Furono randomizzati 496 pazienti. 19 (3,8%) pazienti, 11 nel braccio con tamoxifene e 8 nel gruppo di controllo, furono esclusi per mancanza di informazioni. Furono quindi valutati 477 pazienti. 22 pazienti furono riconosciuti non eleggibili dopo la randomizzazione, ma furono comunque inclusi nell'analisi.

Figure 1: Trial profile

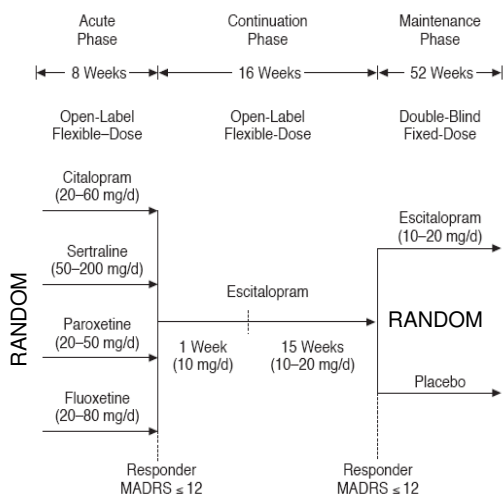
33 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 1



## ITT?

*J Clin Psychiatry* 2006;67:1767-1775

### Escitalopram Maintenance Treatment for Prevention of Recurrent Depression: A Randomized, Placebo-Controlled Trial



La popolazione intent-to-treat (ITT) includeva tutti i pazienti che avevano almeno una valutazione post-basale di MADRS nella fase di continuazione o di mantenimento

Abbreviation: MADRS = Montgomery-Asberg Depression Rating Scale.

34 Gallo Metodologia clinica\_Efficacia 3





