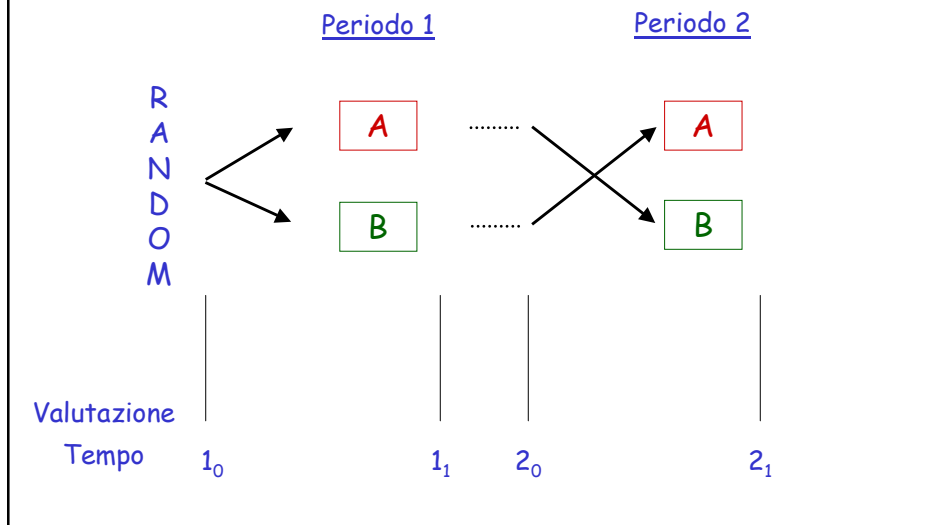


Gli studi crossover



Gli studi crossover

Presupposto

Comparabilità fra le somministrazioni successive

- effetto di trascinamento ('carry-over')
- effetto di periodo

Gli studi crossover: quando?

- Rapido effetto del trattamento e rapida scomparsa dell'effetto
- Intervallo sufficientemente lungo fra le somministrazioni successive ('washout')
- Eventuale ripetizione dei trattamenti ad intervalli variabili
- Irrilevante proporzione di pazienti perduti allo studio
- Randomizzazione dell'ordine di trattamento

L'effetto' del trattamento ...

... non è misurabile direttamente

... può essere definito solo rispetto a una qualche alternativa

... va definito operativamente: va definita cioè a quale delle possibili risposte si fa riferimento quando si valuta l'efficacia

Le domande di efficacia

- Superiorità (o di differenza)
- Non inferiorità (o di equivalenza)

Il disegno secondo la domanda di efficacia: Superiorità

Domanda

- L'uso del nuovo farmaco comporta un **beneficio clinico** per i pazienti?
- Il nuovo farmaco è più efficace di altri farmaci?

Controllo

Placebo o nulla

Il migliore trattamento disponibile

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.)

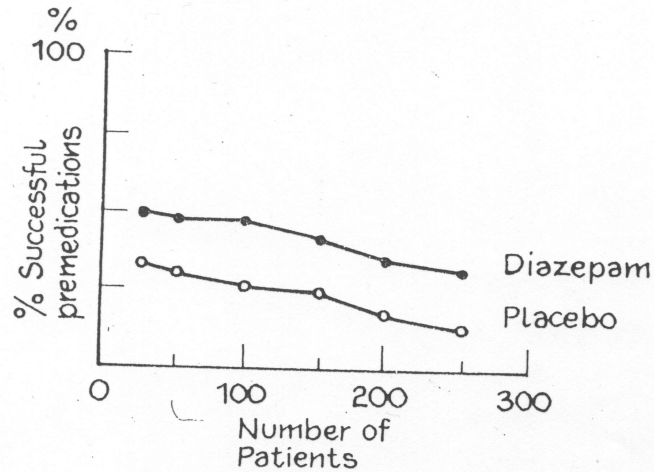
Comparabilità della valutazione

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

Variatione nelle modalità di valutazione degli esiti



Percentuale cumulativa di successi con diazepam e placebo secondo il giudizio dell'endoscopista (Peter et al. 1978)

Le domande di efficacia: Non inferiorità

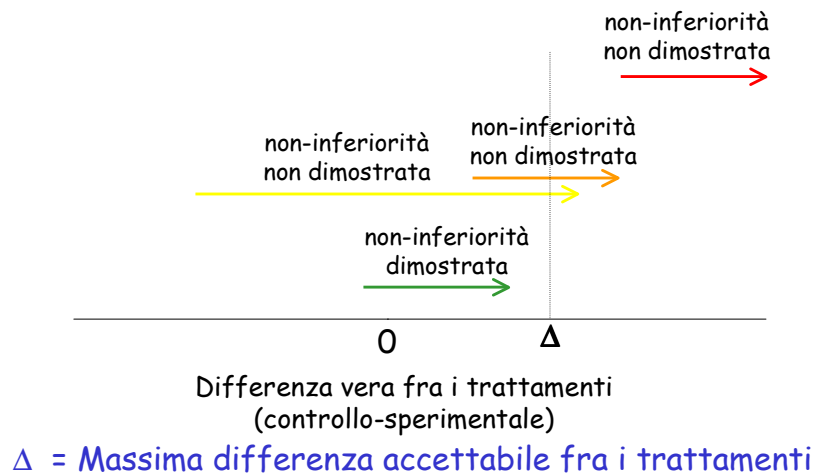
Domanda

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

Controllo

**Il migliore
trattamento
disponibile**

Studi di non-inferiorità



Studi di equivalenza/non-inferiorità

PROBLEMI

- Equivalenza non significa efficacia
- La numerosità è più elevata
- Non riconoscere una differenza non significa che i trattamenti sono equivalenti
- La bassa qualità dello studio favorisce l'"equivalenza" dei trattamenti
- L'accettabilità clinica è minore

Equivalenza e Placebo (Drug failure or study failure?)

| Study | Baseline Hamilton Depression scale | After 4 weeks (#) | | |
|-------|---------------------------------------|-------------------|------------|-----------|
| | | Nomifensine | Imipramine | Placebo |
| R301 | 23.9 | 13.4 (33) | 12.8 (33) | 14.8 (36) |
| G305 | 26.0 | 13.0 (39) | 13.4 (30) | 13.9 (36) |
| C311 | 28.1 | 19.4 (11) | 20.3 (11) | 18.9 (13) |
| V311 | 29.6 | 7.3 (7) | 9.5 (8) | 23.5 (7) |
| F313 | 37.6 | 21.9 (7) | 21.9 (8) | 22.0 (8) |
| K317 | 26.1 | 11.2 (37) | 10.8 (32) | 10.5 (36) |

Imipramine is a standard effective antidepressant treatment!

Leber P. 1989 cit. da Temple R and Ellenberg S. Ann Int Med 2000, 133: 455-63

Quali risposte?

L'effetto' del trattamento ...

... non è misurabile direttamente

... può essere definito solo rispetto a una qualche alternativa

... va definito operativamente: va definita cioè a quale delle possibili risposte si fa riferimento quando si valuta l'efficacia

'Endpoint' primari e secondari

Endpoint primario

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

Endpoint secondari

Sono misure aggiuntive associate all'obiettivo primario o misure di efficacia su obiettivi secondari

'Endpoint' clinici maggiori e surrogati

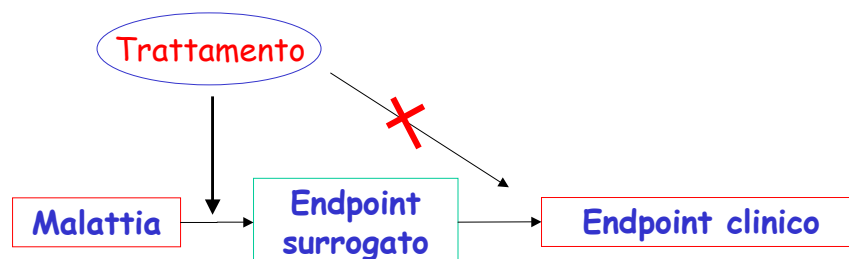
Endpoint clinici maggiori

Forniscono una misura diretta del beneficio clinico legato al trattamento

Endpoint surrogati

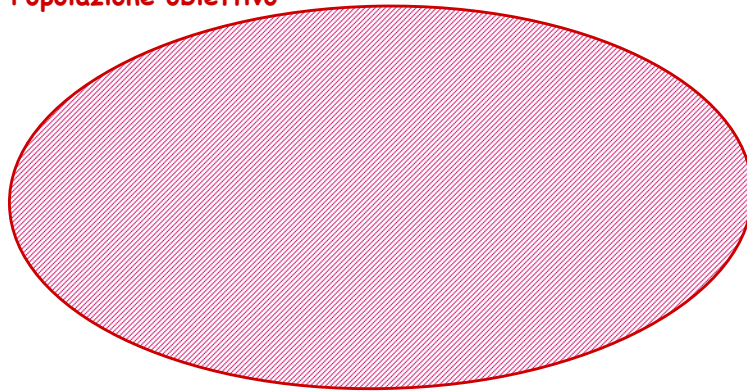
Forniscono una misura indiretta dell'effetto in situazioni in cui la rilevazione diretta dell'effetto clinico non è fattibile o conveniente (ICH E9)

'Endpoint' clinici surrogati



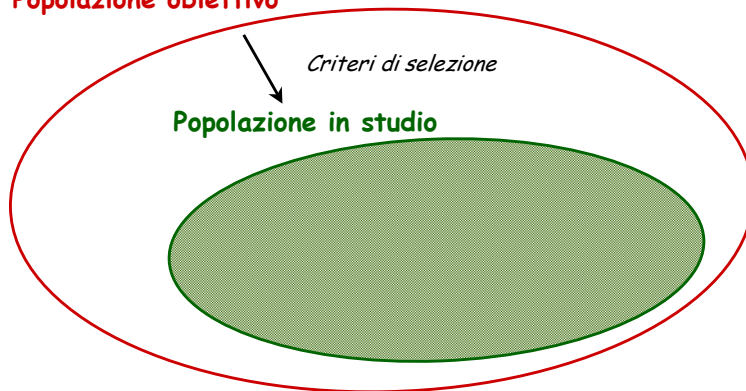
La popolazione obiettivo

Popolazione obiettivo



La popolazione oggetto di studio

Popolazione obiettivo



Criteri di inclusione

Poco selettivi

- Minore omogeneità dei malati
- Maggiore numerosità
- Minore efficienza
- Maggiore generalizzabilità

Molto selettivi

- Maggiore omogeneità dei malati
- Minore numerosità
- Maggiore efficienza
- Minore generalizzabilità

Criteri di esclusione

- rischio aggiuntivo non giustificato
- impraticabilità di almeno uno dei trattamenti
- difficoltà nei controlli del follow up
- scarsa disponibilità a collaborare
- (prevedibile ridotta aderenza al trattamento)
- (caratteristiche demografiche)

Le coordinate del disegno clinico (fase III)

| | |
|-------------------------------|--------------------------------------|
| La valutazione dell'effetto | Studi controllati vs non controllati |
| Il ruolo del ricercatore | Osservazione vs sperimentazione |
| Il tipo di domanda | Superiorità vs non inferiorità |
| Il gruppo di controllo | Trattamento attivo vs placebo |
| Le modalità della valutazione | In aperto vs doppio cieco |
| Le modalità del confronto | Tra soggetti vs entro soggetto |
| Il numero di domande | 1 vs > 1 |
| La popolazione obiettivo | Omogenea vs eterogenea |
| La definizione di efficacia | Clinica vs intermedia |
| Lo scopo primario | Esplicativo vs pragmatico |

Il disegno secondo la strategia di studio

| | <u>Explicativa</u> | <u>Pragmatica</u> |
|-------------------------------------|-------------------------|--|
| Obiettivo primario | Acquisire conoscenze | Fornire indicazioni utili per la pratica clinica |
| Criteri di selezione | Molto restrittivi | Poco restrittivi |
| Generalizzabilità delle conclusioni | Limitata | Elevata |
| Endpoint primario | Clinico o surrogato | Clinico |
| Valutazione dell'endpoint primario | Rigidamente controllata | Secondo pratica clinica |

Può funzionare?

Funziona?