

Perché un medico molto “impegnato” dovrebbe (pre)occuparsi degli studi clinici randomizzati controllati (RCT)?

- Per fare scelte terapeutiche basate sulla migliore evidenza disponibile
- Per contribuire a trovare migliori evidenze quando queste mancano ancora.

Ma come si può fare una scelta terapeutica?

Induzione



dovrebbe funzionare

- analisi propria esperienza clinica,
- meccanismi fisiopatologici

Seduazione/ abdicazione



per fede

- case farmaceutiche,
- insegnanti,
- colleghi, amici

Deduzione



evidenza scientifica

- valutazione critica risultati ricerca clinica,
- trial clinici controllati

NESSUNA UMANA INVESTIGAZIONE
SI PUO' DOMANDARE VERA
SCIENZA SE NON PASSA PER LE
MATEMATICHE DIMOSTRAZIONI

Leonardo Da Vinci

PIRAMIDE DELLE EVIDENZE

Studi sul singolo caso

Serie di casi senza controlli

Serie con controlli di letteratura

Studio di database computerizzati

Studi osservazionali caso-controllo

Studi di casistica con controlli storici

Singolo studio controllato randomizzato

Serie di studi clinici controllati randomizzati

Revisione sistematica di più studi randomizzati

Studi Clinici Randomizzati e Controllati

Si tratta di studi **Sperimentali** atti a valutare l'efficacia di un intervento terapeutico

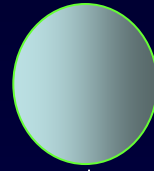
Il termine **Controllato** significa che viene effettuata una comparazione tra gruppi simili; nella sperimentazione è quindi considerato un gruppo di controllo

SEI DOMANDE PER LA VALUTAZIONE DEGLI STUDI DI TERAPIA

- **L' assegnazione dei pazienti ai trattamenti è stata realmente casuale?**
- **Sono stati descritti ed analizzati tutti gli eventi clinicamente rilevanti?**
- **I pazienti in studio sono “ragionevolmente” simili a quelli che noi dobbiamo trattare?**
- **Sono state considerate sia la significatività statistica che quella clinica?**
- **La manovra terapeutica è fattibile nella nostra pratica quotidiana?**
- **Si è tenuto conto di tutti i pazienti arruolati?**

STUDIO CLINICO RANDOMIZZATO CONTROLLATO

Campione
Rappresentativo della popolazione



Randomizzazione

Trattati

Controlli

Campione
Rappresentativo della popolazione



Campione
Rappresentativo della popolazione



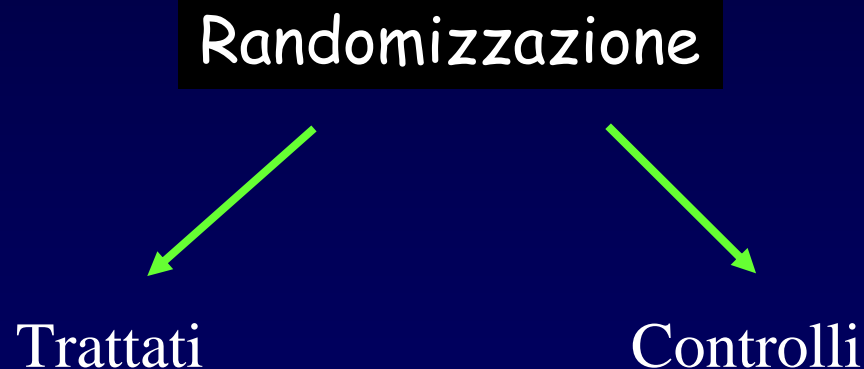
Metodi



E' il *caso* a decidere se un paziente riceverà l'intervento considerato oggetto di studio, o non lo riceverà, entrando a far parte del gruppo di controllo

STUDIO CLINICO RANDOMIZZATO CONTROLLATO

Ogni paziente ha una probabilità “uguale” di essere attribuito ad uno dei gruppi



Attraverso un RCT si cerca di ottenere due gruppi di pazienti “identici” tranne che per il trattamento in esame

Studio Clinico Randomizzato

**E' fondamentale per verificare un effetto moderato;
potrebbe non essere necessario per un trattamento di notevole
efficacia**

Due grandi pericoli per la “*validità interna*”:

Grado di veridicità dei risultati per i pazienti che hanno partecipato allo studio

1 Bias o errore sistematico



randomizzazione

Si verifica quando il disegno dello studio produce una distorsione sistematica dei risultati che allontanano dal *risultato vero*

2 Random error o errore casuale



Studi ampi

Riflette la naturale variazione casuale attorno ad un valore “vero”:
più grande è il numero di pazienti studiati più piccola sarà l'imprecisione

RCT: la critica del “paracadute”

- Nessuno farà mai uno studio per dimostrare che gettarsi dall' aereo con il paracadute è meglio, in termini di sopravvivenza, che il gettarsi senza...
- Ma come scegliere se è meglio il paracadute verde o quello rosso? Di stoffa o sintetico? Con una o due manopole? Etc etc etc...

Formulare il quesito

- E' necessario che esista un solo obiettivo primario per lo studio!! E' invece accettabile che vi siano più obiettivi secondari
- Il quesito deve avere rilevanza pratica (attenzione agli end points surrogati...)
- In linea di principio, è preferibile un obiettivo qualitativo del tipo “tutto o nulla”

Studio clinico controllato

Definizione delle misure di esito

- 1** Progressione della malattia  Verificarsi di un evento biologico
- 2** Danno  Manifestazione clinica **NIHSS** della malattia
- 3** Disabilità  Possibilità di compiere le semplici azioni di vita quotidiana
Barthel
- 4** Handicap  Possibilità di interagire con se stesso e con la società
OHS
- 5** Qualità della vita  Interpretazione del paziente del proprio benessere in relazione a fattori fisici, sociali, economici
EQL

I criteri di inclusione ed esclusione ed il problema della validità esterna

“validità esterna”: ovvero generalizzabilità dei risultati, quindi grado di rilevanza delle conclusioni per il paziente che si incontra nel mondo reale.

Uno studio con una buona validità interna (e con buona significatività statistica) potrebbe non dare informazioni sul miglior trattamento possibile per pazienti diversi da quelli inclusi.

I grandi studi clinici randomizzati multicentrici (fase 3b) rappresentano il mezzo migliore per aumentare la validità esterna

Quanti pazienti devono essere inclusi?

- Il problema è principalmente clinico, e non statistico-matematico.
- La differenza che si vuole verificare deve avere un senso clinico
- Attenzione: l' assenza di evidenza di differenza non significa l' evidenza di assenza di differenza!!! (studi di equivalenza, me-too, non inferiorità, etc)

Il “famoso” calcolo del campione

La realtà

Funziona

Non funziona

Funziona

Risultato vero positivo

Risultato falso positivo

Errore alfa

Quello
che vedo

Non
funziona

Risultato falso negativo

Risultato vero negativo

Errore beta

Ecco spiegate le sigle.....

- **Alfa: si accetta in genere se $< 0,05$.
Attenzione: se si fanno venti analisi sugli stessi dati, una verrà “significativa” per puro caso!**
- **Beta: si accetta di solito se $< 0,2$ o $0,1$. Il suo reciproco a 1 si definisce potenza dello studio. Attenzione: molti studi hanno una potenza notevolmente bassa rispetto agli obiettivi clinicamente rilevanti!**

Il calcolo: procedure

- Stabilire la percentuale di pazienti che dovrebbe “andare male” se trattata con la terapia standard
- Stabilire quale miglioramento è ragionevole attendersi con il nuovo procedimento.
- Scegliere alfa e beta
- SOLO ORA ENTRA IN GIOCO LA STATISTICA!!

studio clinico randomizzato

Inclusione dei pazienti

Assegnazione randomizzata al trattamento

Selection bias

Randomizzazione = *gold standard*
elimina differenza sistematiche

Trattati

Controlli



Performance bias

La gestione dei pazienti
deve essere simile
(*blinding*)

*Trattati con l'intervento
in studio*

*Non trattati con
l'intervento in studio*



Attrition bias

Differenza tra i pazienti che
terminano lo studio e gli altri:
intention to treat

Follow up

Follow up



Detection bias

Differenze nella valutazione
della prognosi

Prognosi

Prognosi

Randomizzazione

- Il procedimento deve essere privo di rischi di “influenze”, anche involontarie
- E’ preferibile utilizzare una randomizzazione centralizzata telefonica, che “stratifichi” per le variabili ritenute importanti, in modo che i gruppi risultino bilanciati.
- I procedimenti di randomizzazione e stratificazione devono essere noti e verificabili da chi usufruirà dei risultati degli studi!!!

Studi clinici randomizzati

- ★ Si ottengono gruppi di pazienti simili
- ★ Si applica la metodica più etica per offrire un trattamento quando non esiste una efficacia dimostrata: uguali possibilità di beneficio o danno
- ★ Si applica la metodica più etica per assicurare che i pazienti che verranno poi saranno curati col miglior trattamento disponibile

Equivalenza o.....

- L' assenza di evidenza di differenza non significa necessariamente l' evidenza di assenza di differenza!
- Che cosa significa per il clinico “non inferiore?” E quale “limite di confidenza” è accettabile per il paziente,?

Statistics is like a bikini:
what they show is intriguing,
but what they conceive is vital

Significativo per chi?

- Significatività statistica: quanto è probabile che la differenza osservata sia reale
- Significatività clinica: quanto conta in pratica (o conterebbe, se fosse reale) la differenza osservata

Misure di efficacia

- **La significatività statistica (ovvero alfa inferiore a 0,05) non dice nulla circa la significatività clinica del risultato.**
- **La significatività clinica può essere espressa in maniera comprensibile a tutti con alcuni strumenti (RRR, RRA, NNT)**
- **Va utilizzato un metodo che tenga conto della influenza di altre variabili (analisi multivariata)**
- **Va comunque sempre valutata anche la validità esterna del risultato**
- **Va sempre espressa l'incertezza del risultato (intervalli di confidenza)**

VALUTAZIONE DELL' EFFICACIA DI UN TRIAL CLINICO

	Evento sì	Evento no	Rischio dell' evento
Trattati	a	b	$T = a / (a+b)$
Controlli	c	d	$C = c / (c+d)$

Odds Ratio

OR = $(a/b) / (c/d)$

Rischio Relativo

RR = T / C

Riduzione del Rischio Relativo

RRR = $(C-T / C) \times 100$

Riduzione del Rischio Assoluto

RRA = $T - C$

Numero Necessario da Trattare

NNT = $1 / T - C$

Rischio Relativo

- Il Rischio Relativo è il rapporto tra due rischi assoluti: quello dei trattati (o esposti) e quello dei controlli.
- $a/a+b$ diviso $c/c+d$
- Il Rischio Relativo viene usato per indicare il risultato di studi di coorte o studi randomizzati

Definizione delle misure di efficacia ¹

- Riduzione del rischio relativo. Anche se molto nota, non andrebbe usata, poiché non consente di capire quale è il reale impatto clinico del risultato
 - Una RRR del 20% può significare infatti:
 - Una riduzione dal 2% all' 1,6%%
 - Una riduzione dal 100% all' 80%
 - Una riduzione dal 65% al 52%

Rischio Assoluto

- Il Rischio Assoluto è la probabilità di evento in un gruppo (esposti o trattati, non esposti o controlli)
- $a/a+b$ o $c/c+d$
- Il Rischio Assoluto misura l'incidenza di un evento in una coorte (o gruppo randomizzato)

Riduzione del Rischio Assoluto

- La Riduzione del Rischio Assoluto è la differenza di rischio tra trattati (o esposti) e controlli
- $a/a+b - c/c+d$
- La Riduzione del Rischio Assoluto dà una misura diretta dell'efficacia di un provvedimento

Definizione delle misure di efficacia

- Riduzione del rischio assoluto. Questa misura è molto più informativa, della precedente, e va sempre fornita, ma comunque è priva di immediato impatto clinico.
 - “Abbiamo potuto ridurre il rischio assoluto dei pazienti inclusi nello studio dal 50 al 45%”. Bene, ma quanti sono stati trattati inutilmente?

Odds Ratio

- L' Odds Ratio viene utilizzato al posto del RR quando non è nota l' incidenza reale del fenomeno (studi caso-controllo, ma anche talvolta studi clinici controllati)
- a/b diviso c/d ovvero $a*d/b*c$
- L' Odds Ratio è una buona approssimazione del rischio relativo quando il valore di a e c (cioè il numero degli eventi) è basso

NNT

- Il Numero Necessario da Trattare è il numero di pazienti che devono essere trattati con un certo provvedimento terapeutico per evitare un evento.
- $1/ARR$
- L' NNT può essere anche usato come NNH (ovvero numero necessario per causare un danno) nella misurazione degli effetti indesiderati di un trattamento

Definizione delle misure di efficacia

- Numero necessario da trattare (1/RRA).
L' NNT offre una immediata valutazione dell' impatto della terapia nel mondo reale.
 - Occorre operare 15 pazienti di endoarteriectomia carotidea per prevenire un ictus
 - Occorre trattare 28 pazienti con ASA per due anni per prevenire un ictus
 - Occorre trattare 26 pazienti con FA con AC per prevenire un ictus

Significatività clinica: un esempio

	M	B
T	20	80
C	30	70

RR: 67%
RRA: 10%
NNT: 10
OR: 0.58

Statistica.....

- **Supponiamo di paragonare un trattamento con se stesso: ovviamente l'ipotesi nulla è vera, quindi non c'è nessuna differenza significativa tra i due gruppi**
- **Se si programmano almeno 200 test, la probabilità che uno o più test diano un risultato statisticamente significativo è del 99,9%!!**
- **Purtroppo, numerosi protocolli di ricerca prevedono (più o meno apertamente...) 200 test statistici!**

Se clinicamente ragionevole, si può cercare una differenza tra sottogruppi, ma con un appropriato test di interazione, e non paragonando un gruppo all'intera coorte!

Stop torturing data!!



Leggere con la penna rossa...

- Alcuni studi possono essere stati condotti in maniera adeguata, ma descritti in maniera inadeguata, mentre per altri vale il contrario: come fare a verificare e scoprire la verità (sempre che ce ne sia una)?
- Il principio fondamentale è che lo studio debba essere stato disegnato con due criteri principali:
 - Minimizzare i bias
 - Aumentare la precisione della stima
- E' questo il caso dello studio che stiamo leggendo?

Bias, l' allontanamento dalla verità, e come evitarlo

- Metodi di assegnazione ai trattamenti scarsamente protetti
 - Randomizzazione centralizzata (che sia facile!)
- Sbilanciamento nelle variabili prognostiche di base
 - Stratificazione (specie nei piccoli studi)
- Mancanza di cecità
 - E' sufficiente che sia in cieco chi valuta la prognosi
- Mancanza di dati
 - Non perdetevi dati! Non vanno comunque esclusi pazienti dall' analisi (pensate al mondo reale...)
- Mancanza di analisi ITT
 - Non fidatevi della sola analisi per protocol, richiedete una ITT
- Conteggio dei decessi come “prognosi favorevole”
 - E' sempre preferibile calcolare il numero dei pazienti che sopravvivono in buone condizioni

Precisione, e come essere sicuri (se possibile...)

- Lo studio è abbastanza ampio per trovare un risultato relativamente ad un outcome che è veramente importante?
- Quanto sono ampi i limiti di confidenza dell' effetto del trattamento?
- Quali fattori sono stati utilizzati per correggere l' analisi finale rispetto ai possibili elementi di confondimento?

Alcune ovvie (?) affermazioni

- La mancanza di evidenza di beneficio non significa necessariamente l' evidenza di mancanza di beneficio
 - Perciò trattamenti semplici e poco costosi che potrebbero avere una ampia diffusione dovrebbero essere adeguatamente studiati su campione ampi. (p.es. Glicerolo)
- L' assenza di evidenza di differenza non significa necessariamente l' evidenza di assenza di differenza!
- Che cosa significa per il clinico “non inferiore?”
E quale “limite di confidenza” è accettabile per il paziente?

Alcune definizioni

- Gli studi di non-inferiorità vogliono dimostrare che il trattamento sperimentale non è clinicamente peggiore del trattamento attivo di controllo
- Gli studi di equivalenza vogliono dimostrare che il trattamento sperimentale è clinicamente sovrapponibile al trattamento attivo di controllo

Studi di equivalenza: un esempio ¹

- Il vecchio trattamento guarisce il 40% dei pazienti, ma è costoso, ha effetti collaterali, è pericoloso, etc.
- Noi accetteremmo il nuovo trattamento anche se guarisse soltanto il 38% dei pazienti (perchè potremmo somministrarlo più facilmente, sarebbe meno costoso, etc...).
- Dopo il trial, se questa differenza non è stata verificata, potremo affermare che i 2 trattamenti sono clinicamente “equivalenti”

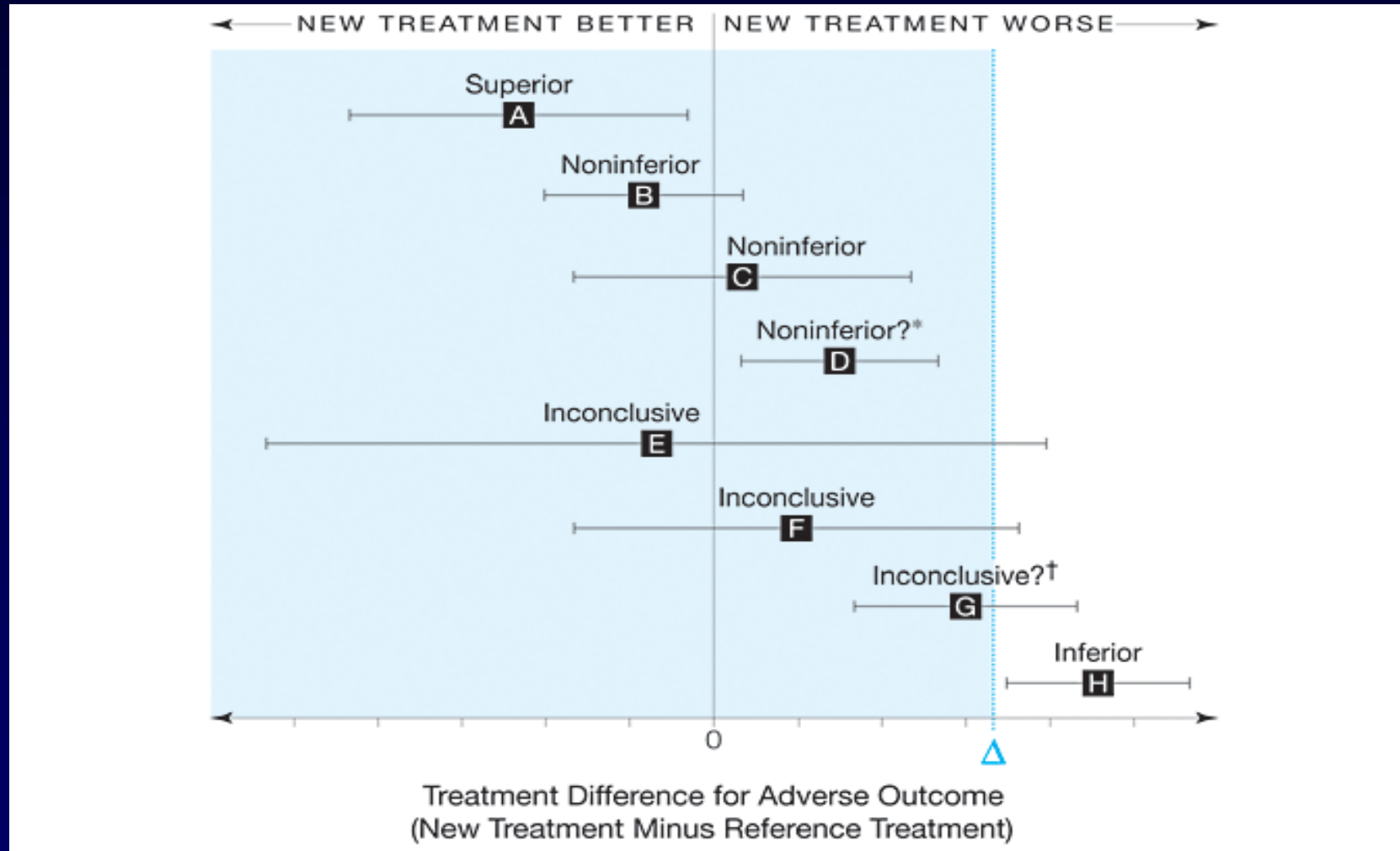
Studi di equivalenza: un esempio

- Il campione per lo studio ipotizzato nella diapositiva precedente sarebbe di **19000** pazienti.
- Se ci interessasse un nuovo farmaco, “equivalente” ad uno vecchio, capace di guarire il 25% dei pazienti, ed accettassimo il 24% come risultato, il campione sarebbe di **60000**.....

Quattro regole per gli studi di equivalenza o di non inferiorità

- Definizione e giustificazione del margine di non inferiorità o equivalenza
 - E' un compito del medico!
- Descrizione del calcolo del campione
 - Deve tener conto del margine scelto
- Presentazione delle analisi sia ITT che per protocol
 - Entrambi i risultati devono andare nella stessa direzione
- Presentazione dei LC del risultato
 - I LC devono essere più piccoli possibile, ma il giudizio finale deve sempre essere clinico

Possible Scenarios of Observed Treatment Differences for Adverse Outcomes (Harms) in Noninferiority Trials

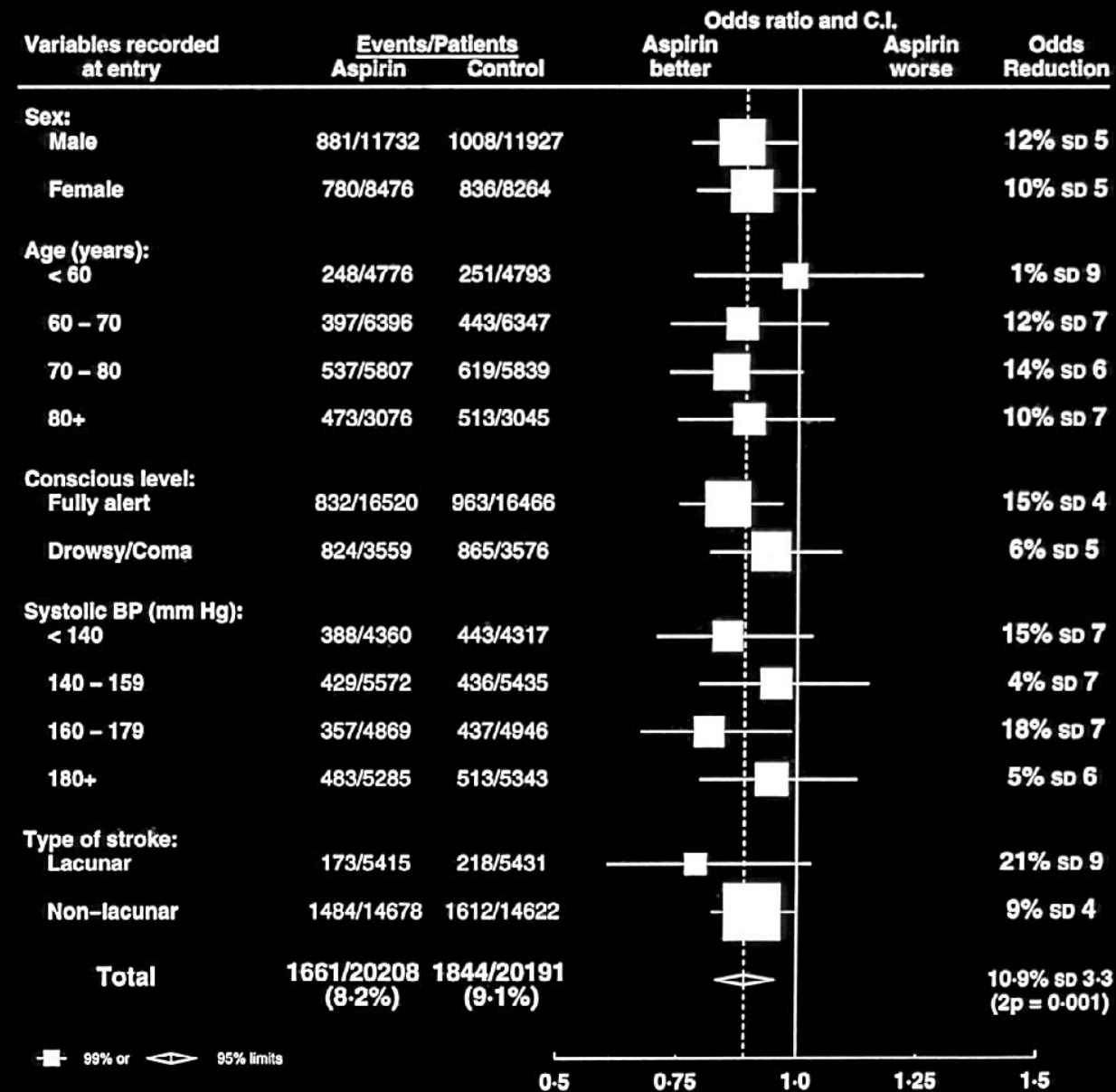


Piaggio, G. et al. JAMA 2006;295:1152-1160.

Una differenza di un certo rilievo

- L' industria farmaceutica vuole (legittimamente!) provare che un farmaco funziona
- Gli sperimentatori e/o gli estensori del protocollo vogliono verificare se un farmaco (od altro provvedimento terapeutico) funziona.

Effects of aspirin on early death and non-fatal recurrent stroke in subgroups: IST and CAST combined (*Chen et al 2000*)



Effect of aspirin on recurrent ischaemic stroke in AF and SR

