

1. Trials non controllati (NCCTs)
2. Trials controllati non randomizzati (CCTs)
- 3. Trials controllati e randomizzati (RCTs)**

TRIALS CONTROLLATI E RANDOMIZZATI (RCTS)



- GOLD STANDARD della ricerca clinica per dimostrare l'efficacia degli interventi sanitari
- Contraddistinti da **assegnazione casuale dei pazienti** al trattamento sperimentale o a quello di **CONTROLLO**, attraverso le procedure di **randomizzazione**.

E' SEMPRE NECESSARIO IL CONTROLLO?

SI

RAPPORTO CAUSA-EFFETTO:

PRIMA



+



=

DOPO



Il mal di testa potrebbe essere passato perché:

Il farmaco ha funzionato

il pz ha fatto uno spuntino

Il pz ha preso una boccata d'aria

**LA RIPETIZIONE DELLA PROVA SU PIU' PERSONE
AUMENTA LA POSSIBILITA' DI RICONOSCERE SE UN
FATTO NUOVO (ES. TRATTAMENTO CON UN
FARMACO) DETERMINI UN FENOMENO
(GUARIGIONE DAL MAL DI TESTA)**

**...MA LA RIPETIZIONE DELLA PROVA NON BASTA,
SERVE CONFRONTARE IL NUOVO TRATTAMENTO CON UN
CONTROLLO.**

ECCEZIONI:

QUANDO L'EVIDENZA È TANTO LAMPANTE CHE
NON SERVE UN CONTROLLO

Es. vaccino di Sabin contro la poliomelite

Ci sono circostanze in cui il rapporto di causa-effetto non
richiede indagini.



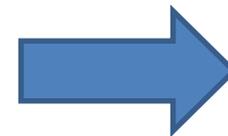
...MA QUALE CONTROLLO?

**E' SEMPRE NECESSARIO CHE IL CONTROLLO SIA UN
INTERVENTO ATTIVO
(ES. FARMACO VECCHIO MA EFFICACE)?**

SI

**BISOGNA USARE IL MIGLIORE TRATTAMENTO
DISPONIBILE ALLA DOSE E CON LO SCHEMA DI
SOMMINISTRAZIONE PIU' EFFICACE PENA
L'OTTENIMENTO DI RISULTATI FUORVIANTI.**

ALCUNI ESEMPI



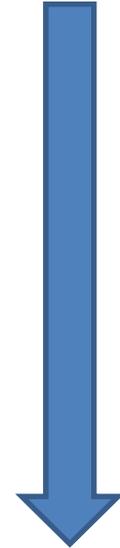
TACROLIMUS

VS

CICLOSPORINA



**PER ATTECCHIMENTO DEL
TRAPIANTO DI RENE**



**USATA A DOSAGGI BASSI TALI DA NON
RAGGIUNGERE LIVELLI OTTIMALI
NEL SANGUE PER PREVENIRE IL
RIGETTO.**

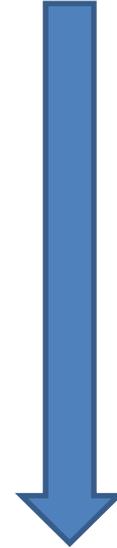
FARMACO NUOVO

VS

FLUOXETINA



DEPRESSIONE



**USATA A DOSAGGI BASSI TALI DA
MODIFICARE LA % DI PZ CHE NE
TRAEVANO BENEFICIO DAL 70 AL 58%**

COXIB

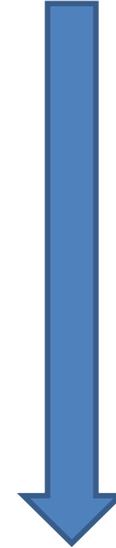
Nuovi FANS senza effetti avversi gastrointestinali ma con potenziali effetti avversi cardiovascolari

VS

FANS



**INFIAMMAZIONE,
DOLORE**



DICLOFENAC

Tra i FANS quello che ha il $>$ rischio cardiovascolare



NAPROXENE

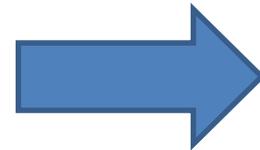
Tra i FANS quello che ha il $<$ rischio cardiovascolare

**SE NON ESISTE ALCUN TRATTAMENTO EFFICACE E'
SEMPRE NECESSARIO UTILIZZARE IL PLACEBO?**

SI

**E' SEMPRE MEGLIO, E' SEMPRE UTILE, MA NON E'
SEMPRE INDISPENSABILE**

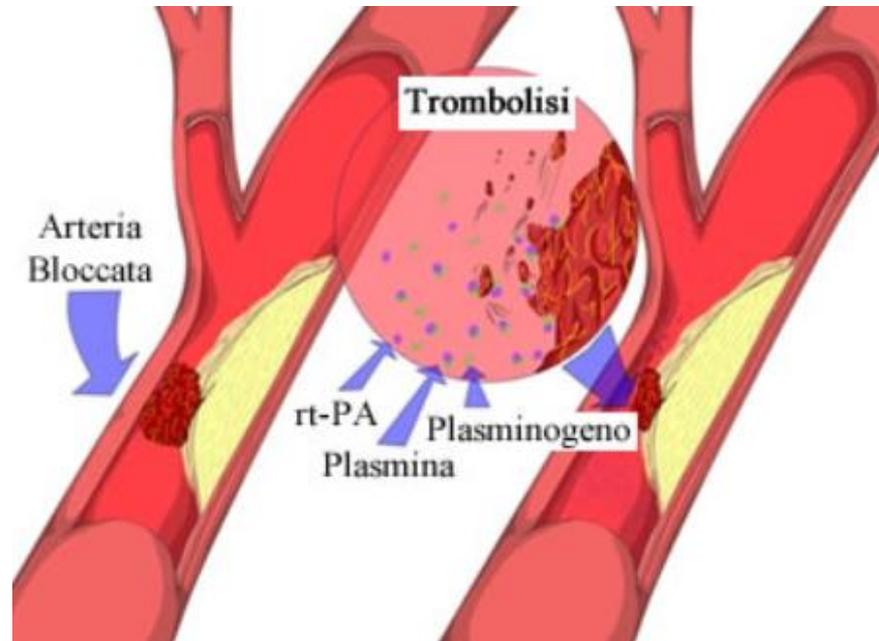
ESEMPIO



ESEMPIO DELLO STUDIO GISSI

(Gruppo italiano per lo studio della streptochinasi nell'infarto miocardico)

Domanda: se sciogliamo i grumi di sangue (trombi) che formandosi nelle arterie coronarie, ne bloccano il flusso sanguigno e quindi l'apporto di O_2 al cuore, riusciamo a salvare i pz con infarto?



STUDIO GISSI

In 1 anno e mezzo reclutati 12000 pz con infarto acuto e trattati con streptochinasi. Il confronto viene fatto con pz che non prendono «nulla»

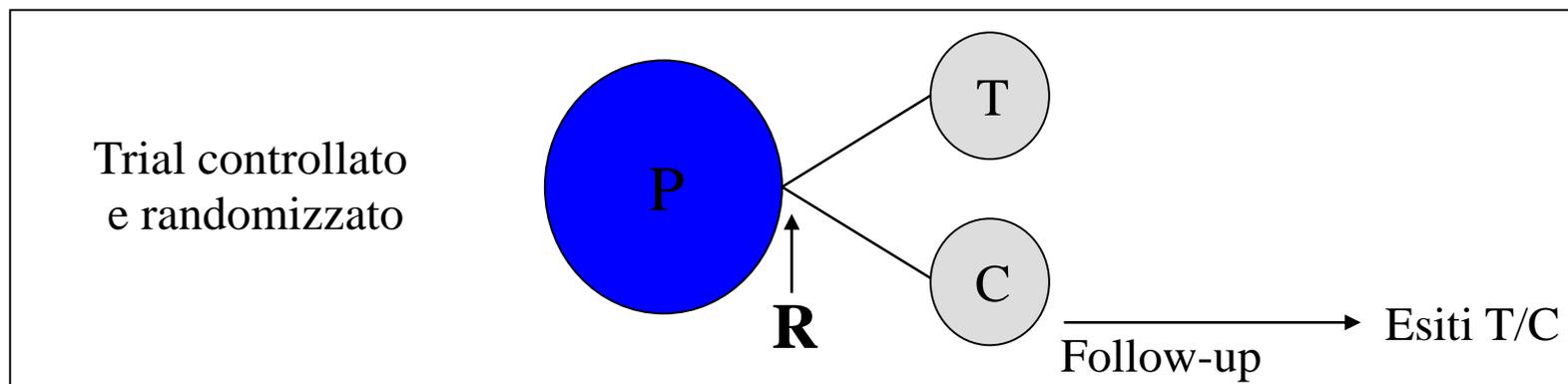
In questo studio si è operato in «aperto» perché in questo caso l'ENDPOINT dello studio (=ESITO) era vedere la sopravvivenza dopo 3 settimane (DATO OGGETTIVO).

La MORTE è un dato che NON SI PUO' MODIFICARE.

Se invece della morte l'endpoint fosse stato il dolore residuo di origine cardiaca o la pervietà delle coronarie, il placebo di controllo e il doppio ceco sarebbero stati d'obbligo!

STUDI CONTROLLATI RANDOMIZZATI

- Disegno **prospettico** (longitudinale)
- Il ricercatore è uno **sperimentatore**: interviene nell'assegnare il trattamento



P= Pazienti; T= Trattati; C= Controlli; R= Randomizzazione

- Se lo studio è condotto ed analizzato in maniera adeguata, l'eventuale differenza di esiti tra i due gruppi può essere attribuita all'effetto del trattamento in studio.

RANDOMIZZAZIONE

CHI SCEGLIE?

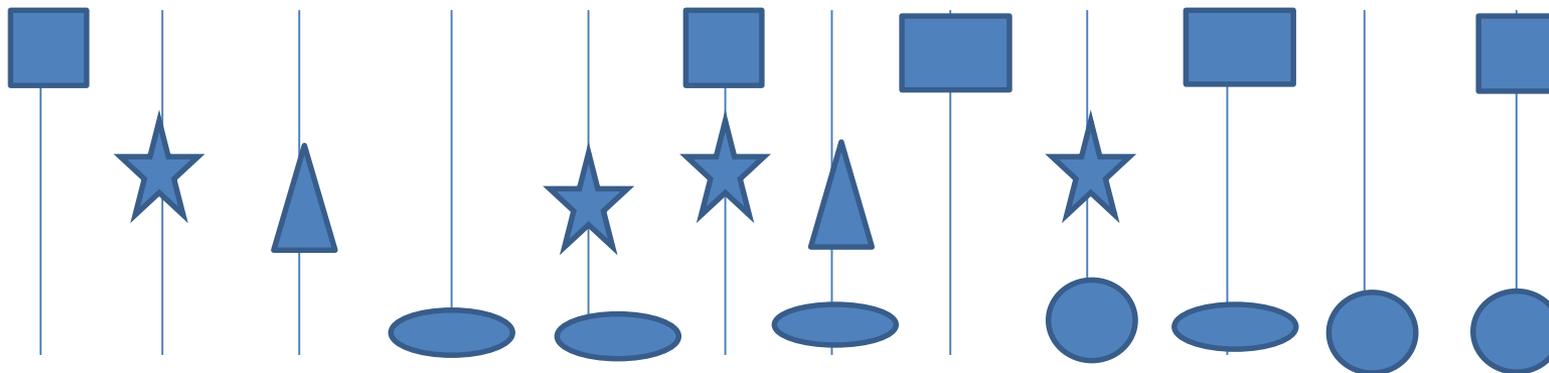
NON IL MEDICO, NE' L'INFERMIERE O IL PZ...MA IL CASO!!

Attraverso una rigorosa procedura, si affida al caso la responsabilità di somministrare equamente a 2 gruppi di pz il nuovo farmaco o il trattamento standard o il placebo o nessun trattamento=randomizzazione.

Tutti i fattori prognostici vengono equamente distribuiti nei due gruppi di pazienti, tra i quali l'unica differenza risulta essere l'intervento terapeutico in studio

NB!!! La randomizzazione non garantisce un'uguale distribuzione dei fattori prognostici nei diversi gruppi, ma fa sì che eventuali differenze siano solamente frutto del caso, e che dunque siano tanto minori quanto più numeroso è il campione in studio

DALL'ETEROGENEITA' DEI SINGOLI



ALL'OMOGENEITA' DEI GRUPPI



Ci sono caratteristiche di un soggetto che possono influenzare la prognosi della malattia oppure la risposta ad un farmaco.

ESEMPIO

Stiamo sperimentando se l'ASA prevenga o no l'infarto.



Una > presenza di diabetici, che hanno un rischio cardiovascolare >, nel gruppo con ASA, potrebbe dare l'impressione che essa sia meno efficace.



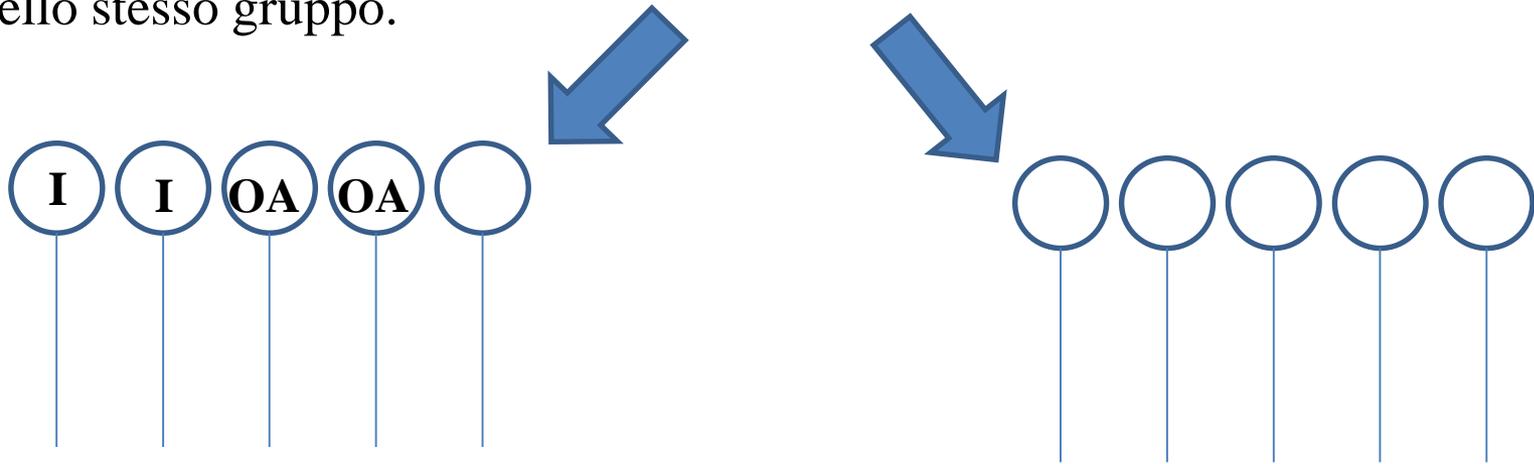
Se invece ci fossero più diabetici nel gruppo di controllo, questo potrebbe amplificare gli effetti benefici dell'ASA.

SERVE UN NUMERO CONGRUO DI PERSONE

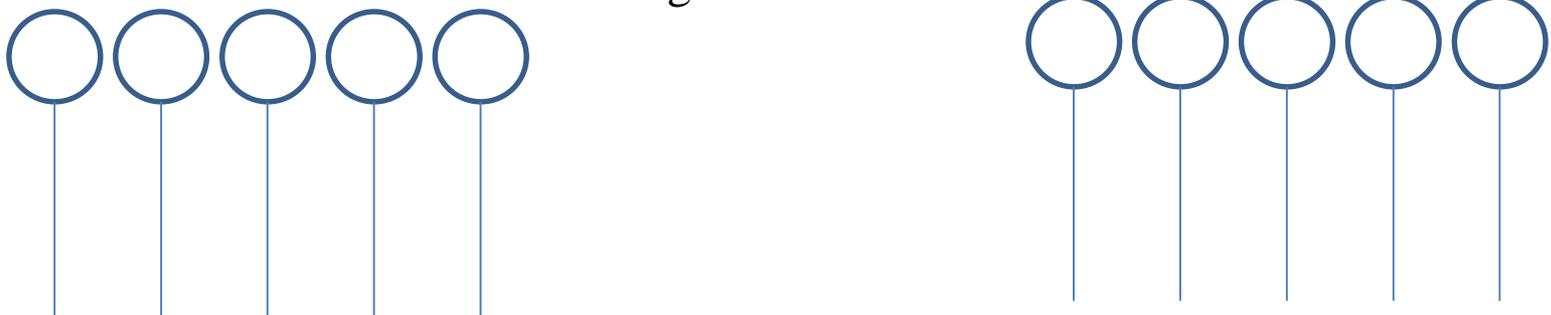
ESEMPIO

Nella popolazione 20% di ipertesi e 20% persone con occhi azzurri

Se scegliessi 10 persone tra la folla e le dividessi in 2 gruppi potrebbe darsi che le 2 persone che prevediamo esserci con occhi azzurri o ipertesi finiscano nello stesso gruppo.



Oppure è possibile che in gruppi così piccoli non ci sia nessun iperteso né nessuno con gli occhi azzurri.



SERVE UN NUMERO CONGRUO DI PERSONE

ESEMPIO

Se scegliamo 100 persone sarà più probabile che nel nuovo campione siano rappresentati ipertesi e persone con occhi azzurri.

Il loro numero tenderà ad essere bilanciato tra i 2 gruppi in cui dividiamo il campione:

50 PERSONE

50 PERSONE

10 ipertesi,
10 con occhi azzurri

10 ipertesi,
10 con occhi azzurri

Ma in campioni ancora così piccoli è probabile che vi sia uno scostamento:

50 PERSONE

50 PERSONE

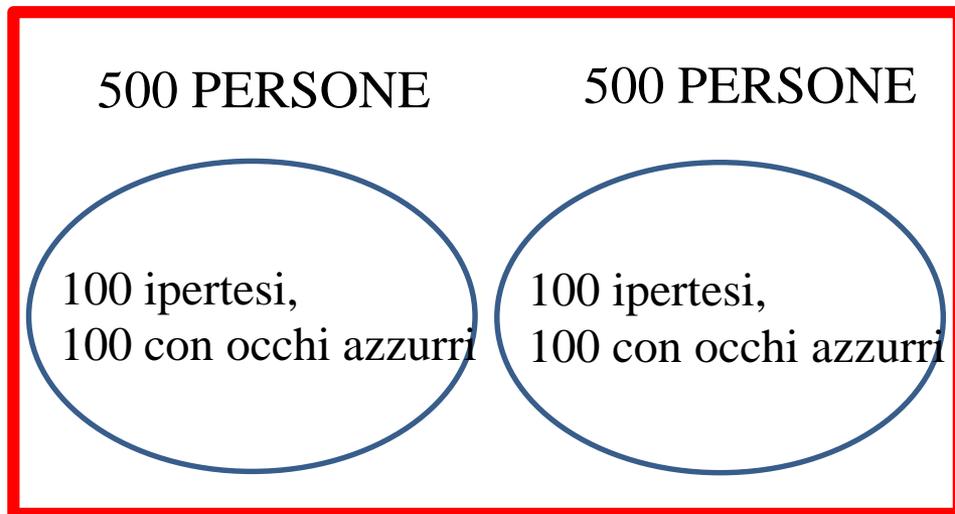
5 ipertesi,
15 con occhi azzurri

15 ipertesi,
5 con occhi azzurri

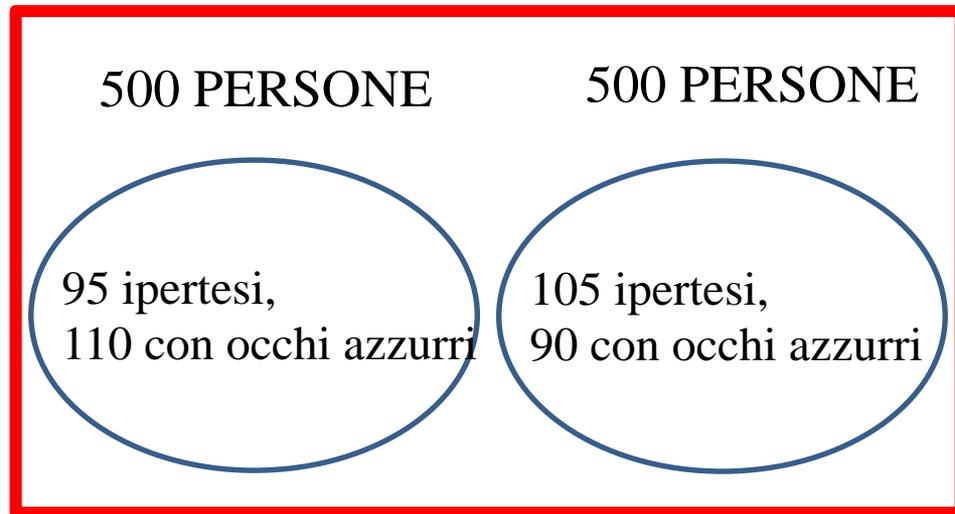
Questo potrebbe influenzare l'esito dello studio se l'ipertensione alterasse la malattia e il farmaco in studio.

Se scegliamo 1000 persone o 10000 e le dividiamo in 2 gruppi, eventuali disequilibri saranno <

Situazione attesa



Il CASO fa sì che lo scostamento dall'atteso sia trascurabile



E' IL GIOCO DEL CASO SUI GRANDI NUMERI

Lancio della moneta: 10 LANCI

3 TESTA

7 CROCE

1000 LANCI

510 TESTA

490 CROCE



RANDOMIZZAZIONE



- **Proprietà di un campione casuale**

- *Ogni unità della popolazione ha la stessa probabilità di essere scelta*
- *La scelta di una unità non influenza la selezione delle altre*

- **Semplice**

- *Lista di numeri casuali con probabilità del 50% (sono 2 trattamenti) di essere assegnati ad A o B*

✓ es. A se 0-4, B se 5-9

- 0 5 2 7 8 4 3 7 4 1

- A B A B B A A B A A

RANDOMIZZAZIONE SEMPLICE

Tavole dei
numeri
casuali

67	19	00	71	74	60	47	21	29	68	02	02	37	03	31
02	94	37	34	02	76	70	90	30	86	38	45	94	30	38
79	78	45	04	91	16	92	53	56	16	02	75	50	95	98
87	75	66	81	41	40	01	74	91	62	48	51	84	08	32
34	86	82	53	91	00	52	43	48	85	27	55	26	89	62
11	05	65	09	68	76	88	20	37	90	57	16	00	11	66
52	27	41	14	86	22	98	12	22	08	07	52	74	95	80
07	60	62	93	55	59	33	82	43	90	49	37	38	44	59
04	02	33	31	08	39	54	16	49	36	47	95	93	13	30
01	90	10	75	06	40	78	78	89	62	02	67	74	17	33
92	03	51	59	77	59	56	78	06	83	52	91	05	70	74
61	71	62	99	15	06	51	29	16	93	58	05	77	09	51
73	32	08	11	12	44	95	92	63	16	29	56	24	29	48
42	10	50	67	42	32	17	55	85	74	94	44	67	16	94
26	78	63	06	55	13	08	27	01	50	15	29	39	39	43

Per ogni soggetto si estrae un numero a caso: se è fra 0 e 4 il soggetto è assegnato al braccio di controllo, se è fra 5 e 9 al braccio di intervento.

- **Semplice**

- *Lista di numeri casuali con probabilità del 50% (sono 2 trattamenti) di essere assegnati ad A o B*

- ✓ *es. A se 0-4, B se 5-9*

- 0 5 2 7 8 4 3 7 4 1

- A B A B B A A B A A

- *Possibili Bias: sbilanciamento gruppi*



- **A blocchi a permutazione randomizzata**

- *Per evitare lo sbilanciamento ogni numero casuale non assegna il trattamento ad un solo paziente, ma ad un blocco (es una coppia)*

- ✓ *es. AB se 0-4, BA se 5-9*

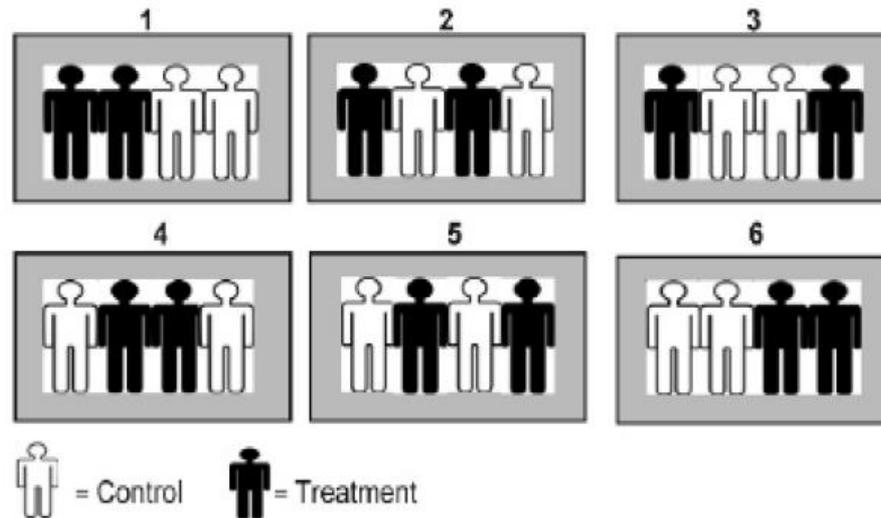
- 0 5 2 7 8 4 3 7 4 1

- AB BA AB BA BA AB AB BA AB AB

RANDOMIZZAZIONE A BLOCCHI

Viene eseguita quando si vuole mantenere in qualsiasi momento, strettamente bilanciato, il numero di partecipanti in ciascun gruppo. Se vogliamo mantenere i pz in blocchi di 4, ci saranno 6 diversi modi nei quali possiamo assegnare i trattamenti.

1. **AABB**
2. **ABAB**
3. **ABBA**
4. **BBAA**
5. **BABA**
6. **BAAB**



Si estrae un numero casuale compreso tra 1 e 6 e si assegna una sequenza di 4 pazienti secondo lo schema del blocco corrispondente. Assegnati i primi 4 si procede all'estrazione di un secondo numero casuale e così via.

Randomizzazione stratificata

Quando si vuol essere sicuri che uno o più fattori prognostici siano distribuiti ugualmente nei diversi bracci, si crea una lista diversa per ogni combinazione dei diversi valori di questi fattori.

NB Ogni tipo di attribuzione può essere stratificato!

Esempio di randomizzazione stratificata a blocchi

In un trial con un braccio di controllo (A) e un braccio d'intervento (B), con randomizzazione a blocchi di $d=4$ persone, si vuol far sì che ciascuno dei due bracci abbia una uguale percentuale di fumatori (sì/no) e di stato menopausale (pre-/post-)

Si creano quattro liste separate:

- non fumatori, premenopausa: AABB ABAB BAAB BAAB BBAA ABBA ...
- fumatori, premenopausa: BABA BBAA AABB ABAB ABAB BAAB ...
- non fumatori, postmenopausa: ABBA BBAA BAAB BBAA AABB BBAA ...
- fumatori, postmenopausa: AABB ABAB AABB BAAB AABB BBAA ...

Vantaggi

1. Le procedure di randomizzazione riducono (o annullano) la possibilità di commettere errori di selezione e minimizzano le differenze tra i gruppi nelle caratteristiche rilevanti
2. Permette l'utilizzo corretto della maggior parte dei test statistici nell'analisi dei risultati
3. Permette di conservare la cecità, sia dei pazienti che degli sperimentatori, nel caso di dover svelare il trattamento per un paziente.

QUANTI PAZIENTI?
LA DIMENSIONE DEL CAMPIONE E' IMPORTANTE PER
EVITARE 2 TIPI DI ERRORI

ERRORE DI TIPO 1: VEDERE UN EFFETTO CHE NON C'E'

ERRORE DI TIPO 2: NON VEDERE UN EFFETTO CHE C'E'

ERRORE DI TIPO 1: VEDERE UN EFFETTO CHE NON C'E'

Lancio della moneta: 10 LANCI

2 TESTA

8 CROCE

IPOTESI: c'è una causa a monte del fenomeno.

Studio di un nuovo farmaco: 10 pazienti

NEW D
2 INFARTI

OLD D
8 INFARTI

IPOTESI: il nuovo farmaco è migliore.

SARA' VERO??

ERRORE DI TIPO 1: VEDERE UN EFFETTO CHE NON C'E'

Lancio della moneta: 1000 LANCI

200 TESTA
490 TESTA

800 CROCE
510 CROCE

IPOTESI: VERIFICATA.
IPOTESI: NON VERIFICATA.

Studio di un nuovo farmaco: 1000 pazienti? 10000?

CALCOLO DEL CAMPIONE:

STABILISCE QUANTI PZ SERVE TRATTARE IN BASE A:

- FREQUENZA DELL'EVENTO NEL GRUPPO DI CONTROLLO
- BENEFICIO ATTESO
- PRECISIONE DELLO STUDIO
- ?

In statistica come in medicina non c'è mai certezza: si ragiona in termini di **PROBABILITA'.**

**I grandi numeri e la randomizzazione riducono l'effetto del caso nel determinare un risultato.
Ma il CASO è sempre in agguato.**

**DOMANDA:
Che spazio decidiamo di lasciargli?**



RISPOSTA:

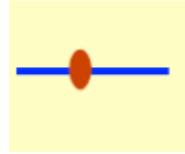
Di solito il 5% ovvero vogliamo essere relativamente certi che se ripetessimo lo stesso esperimento 100 volte in altri 100 studi uguali solo 5 volte il risultato sarebbe dovuto al caso e non al farmaco e quindi potremmo essere tratti in inganno
«VEDENDO UN EFFETTO CHE NON C'È».

Al risultato di uno studio è associata una probabilità che esprime il ruolo del caso nel dare quel risultato, e si scrive
«*P value*».

Se abbiamo deciso un errore di tipo 1 del 5%, allora il valore di $P < 0.05$.

Posso concedere al caso una probabilità dell'1%, $P < 0,01$.

INTERVALLO DI CONFIDENZA

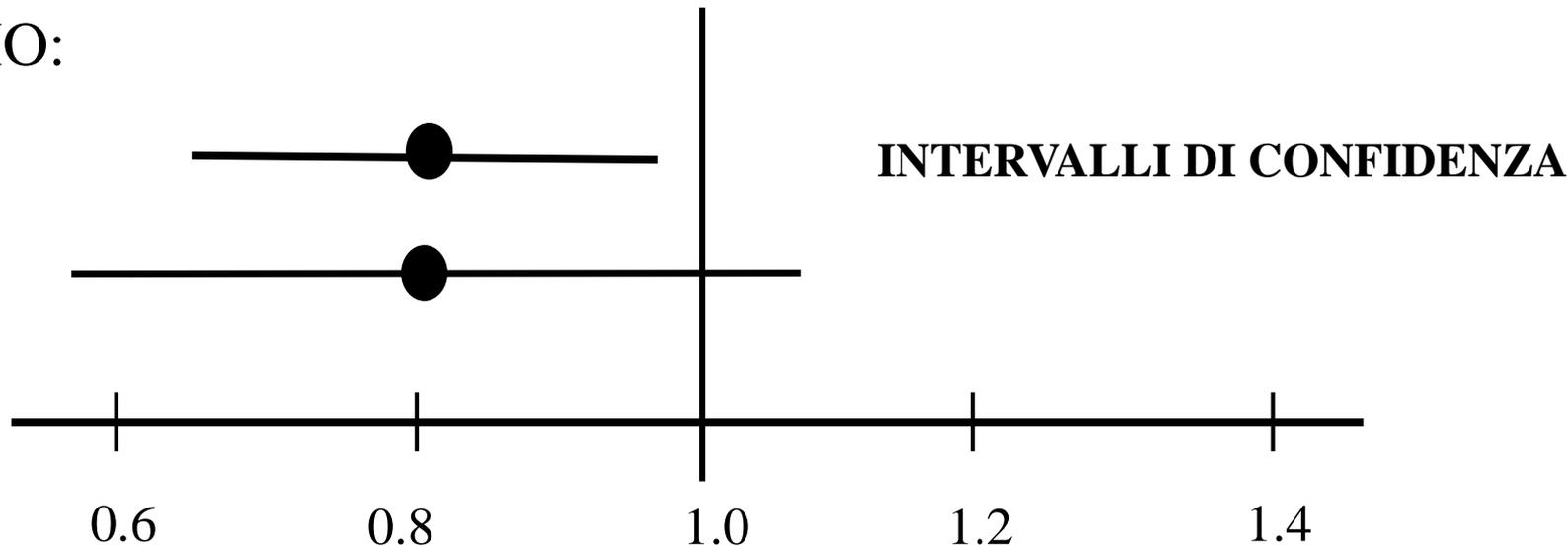


Testare un'ipotesi sull'intera popolazione dei pz è impossibile.

Ogni studio deve essere fatto su un **CAMPIONE** dell'intera popolazione e il risultato che si ottiene è una **STIMA** del valore reale sull'intera pop. di riferimento.

Se si ripetesse 100 volte lo stesso esperimento su 100 campioni diversi estratti dalla popolazione si otterrebbero 100 stime diverse.

ESEMPIO:



VANTAGGIO DEL TRATT. SPERIMENT.

VANTAGGIO DEL TRATT. CONTROLLO

PARITA' TRA I TRATTAMENTI

NUMERO DI INFARTI
80/1000

NUMERO DI INFARTI
100/1000

RISCHIO 0.8
STIMA PUNTUALE ●

LA BARRA ORIZZONTALE RAPPRESENTA L'INTERVALLO DI VALORI ENTRO IL QUALE CADREBBERO I RISULTATI 95 VOLTE SU 100.

INTERVALLO DI CONFIDENZA

Se l'intervallo di confidenza è ampio significa che la stima è poco precisa. Uno dei parametri che lo influenzano è la numerosità del campione: più il campione sarà numeroso più la stima sarà precisa.

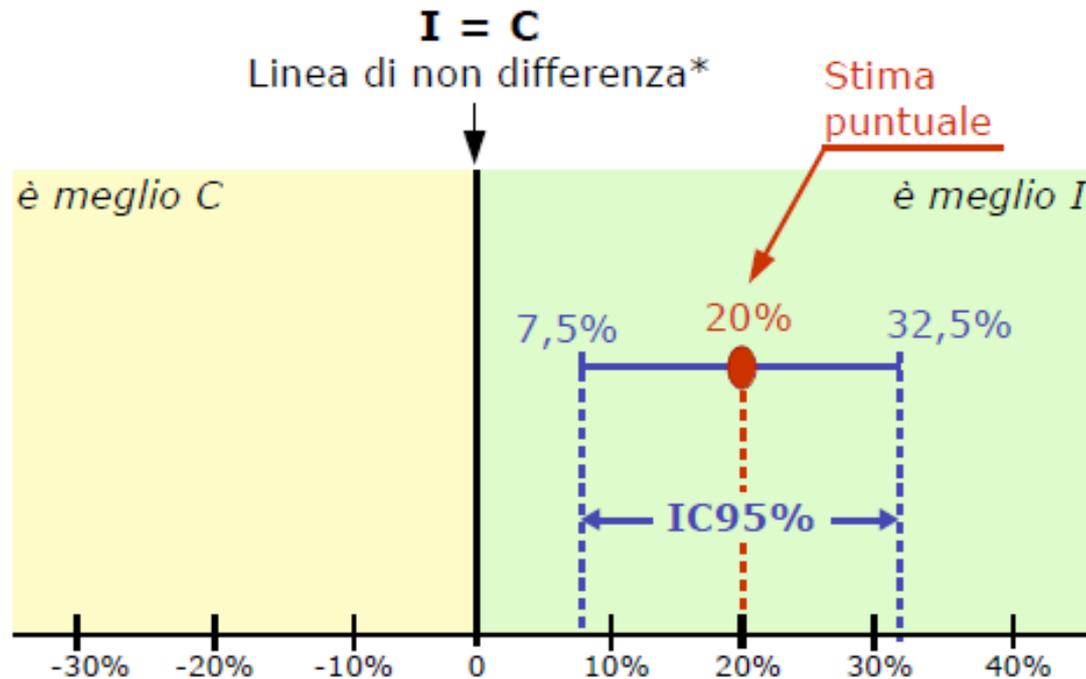


Figura 1. Rappresentazione grafica di un risultato (espresso come differenza assoluta %) e del suo IC95%.

ERRORE DI TIPO 2: NON VEDERE UN EFFETTO CHE C'E'

Lancio della moneta: 10 LANCI

6 TESTA

4 CROCE

IPOTESI: IL CASO

Lancio della moneta: 1000 LANCI

600 TESTA

400 CROCE

**IPOTESI: C'E' UNA CAUSA E NON IL CASO
ALLA BASE DI QUESTO EFFETTO
SBILANCIAMENTO MONETA**

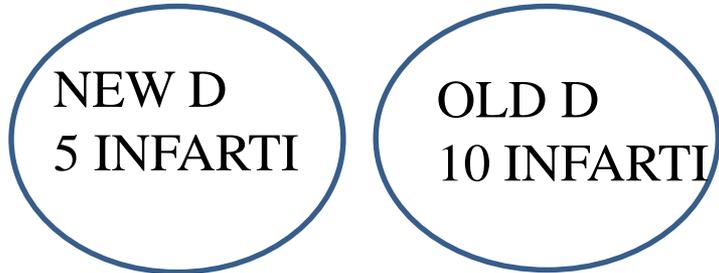
Cosa ci ha permesso di dirimere il dubbio?

LA NUMEROSITA' DEL CAMPIONE

ERRORE DI TIPO 2: NON VEDERE UN EFFETTO CHE C'E'

Pazienti con nuovo farmaco per infarto:

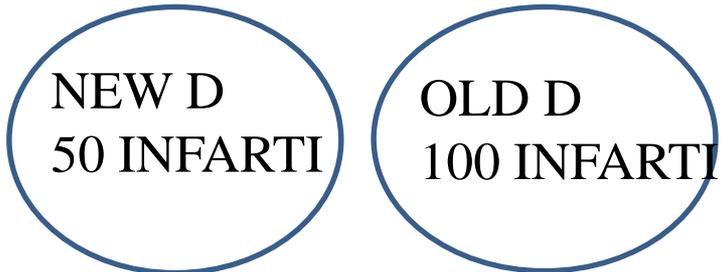
2 GRUPPI da 100 PZ



Differenza piccola in termini assoluti, solo 5 infarti in meno.

In termini relativi differenza importante, metà infarti nel gruppo con il new D

2 GRUPPI da 1000 PZ



La differenza viene confermata!

La capacità dello studio di farci vedere un effetto che c'è si chiama POTENZA dello studio.

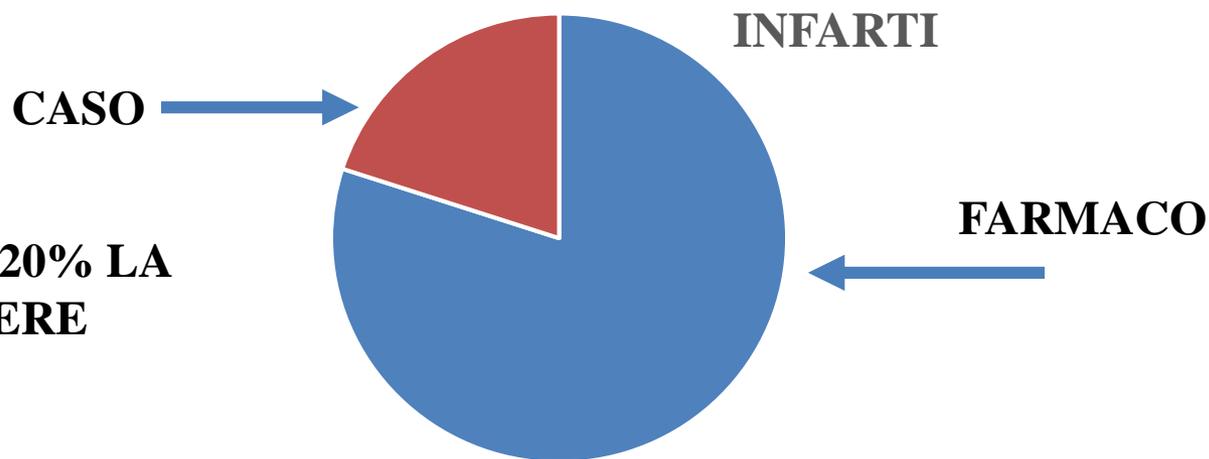
MA QUANTO POTENTE DEVE ESSERE UNO STUDIO?

QUANTO DEVE ESSERE LA DIMENSIONE DEL CAMPIONE DI PZ PER FARCI VEDERE UN EFFETTO CHE C'E'?



PER CONVENZIONE SI DICE CHE DEBBA ESSERE TANTO GRANDE DA VEDERE L'EFFETTO CHE C'E' NELL'80% DEI CASI (8 volte su 10).

SIGNIFICA LIMITARE AL 20% LA POSSIBILITA' DI INCORRERE NELL'ERRORE DI TIPO 2.



CALCOLO DEL CAMPIONE:

STABILISCE QUANTI PZ SERVE TRATTARE IN BASE A:

-FREQUENZA DELL'EVENTO NEL GRUPPO DI CONTROLLO
(es. morte, infarto, progressione di un tumore)

-BENEFICIO ATTESO

(riduzione relativa di tale frequenza, es 50%)

-PRECISIONE DELLO STUDIO o livello di errore di tipo 1 (5%)

-POTENZA dello studio (80%) o livello di errore di tipo 2 (20%)

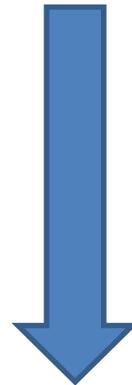
-Tanto < saranno le prime 2 variabili, tanto più numeroso dovrà essere il campione per riuscire a dimostrare la differenza tra i 2 gruppi.

-Tanto < vogliamo sia il rischio di «vedere un effetto che non c'è» o di «non vedere un effetto che c'è», tanto più aumenterà la dimensione del campione.

SPERIMENTAZIONE CONTROLLATA

E' POSSIBILE SPERIMENTARE:

- FARMACI
- TECNICHE CHIRURGICHE
- VACCINI
- MISURE DI SANITA' PUBBLICA



NEGLI ANNI SI SONO MOLTIPLICATI I TERMINI PER DESCRIVERNE LE VARIANTI, FINO A DAR LUOGO AD UN «LINGUAGGIO DEI TRIAL»

CLASSIFICAZIONE DEI TRIAL CLINICI IN RELAZIONE A:

1. OBIETTIVI:

Explanatory (Efficacy) vs pragmatic (Effectiveness)

Trial di fase I, II, III, IV

Trial di superiorità, equivalenza, non-inferiorità

2. MODALITA' DI ASSEGNAZIONE DEI PARTECIPANTI ALL'INTERVENTO:

Disegno parallelo

Disegno crossover

Disegno fattoriale

3. UNITA' DI RANDOMIZZAZIONE:

Partecipanti

Gruppi di partecipanti

Parti del corpo

4. NUMERO DEI PARTECIPANTI:

N-of-1 trial vs mega-trial

Campione fisso vs campione variabile

5. NUMERO DEI CENTRI COINVOLTI:

Trial monocentrici

Trial multicentrici

6. CONOSCENZA DEL TRATTAMENTO ASSEGNATO:

Trial in aperto

Trial in cieco

OBIETTIVI

EXPLANATORY TRIAL: dimostrare l'efficacia (efficacy) degli interventi sanitari (farmaci in particolare) in contesti sperimentali ideali.

Intervento in studio confrontato con placebo o farmaco in uso.

Le competenze e motivazioni dei professionisti e gli standard organizzativo-assistenziali sono ideali rispetto alla realtà.

PRAGMATIC TRIAL: dimostrare l'efficacia reale (effectiveness) di un intervento sanitario di provata efficacy.

I partecipanti vengono randomizzati, ma i criteri di selezione sono molto ampi, campione quanto più simile alla popolazione.

Condizioni assistenziali e training dei professionisti simili a quelli reali

OBIETTIVI

TRIAL DI FASE I: testare la sicurezza di un nuovo farmaco sull'uomo. Studi non controllati, condotti su poche decine di volontari sani o pz in fase terminale senza alternative terapeutiche.

Farmaco somministrato a dosaggi crescenti per valutare effetti collaterali

TRIAL DI FASE II: valutare la potenziale efficacia del nuovo farmaco sull'uomo studiando diversi dosaggi e frequenze.

Di solito sono studi non controllati.

TRIAL DI FASE III: trial controllati e randomizzati che permettono di ottenere la registrazione del farmaco e l'immissione in commercio.

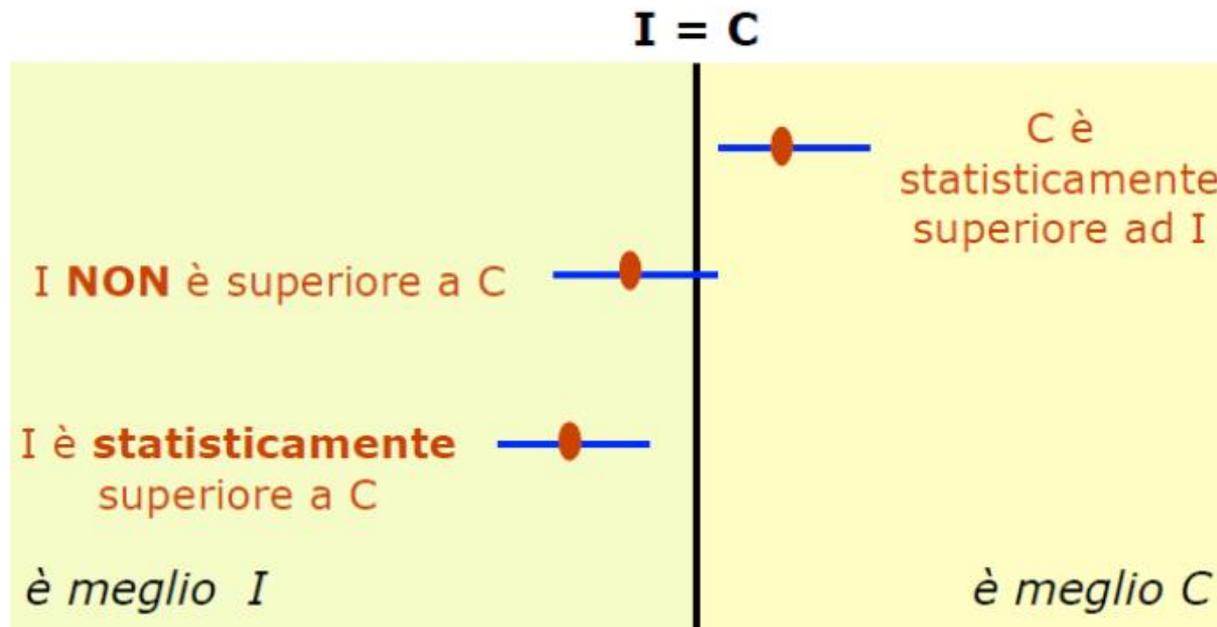
Dovrebbero sempre confrontare il nuovo farmaco con il migliore trattamento disponibile in quel momento.

TRIAL DI FASE IV: possono essere condotti solo dopo l'immissione in commercio del nuovo farmaco e si identificano con i trial pragmatici.

Obiettivo dimostrare l'*effectiveness* di trattamenti di dimostrata *efficacy* negli studi di fase III.

OBIETTIVI

TRIAL DI SUPERIORITA': dimostrare che il trattamento sperimentale è più efficace rispetto a quello standard (o al placebo).

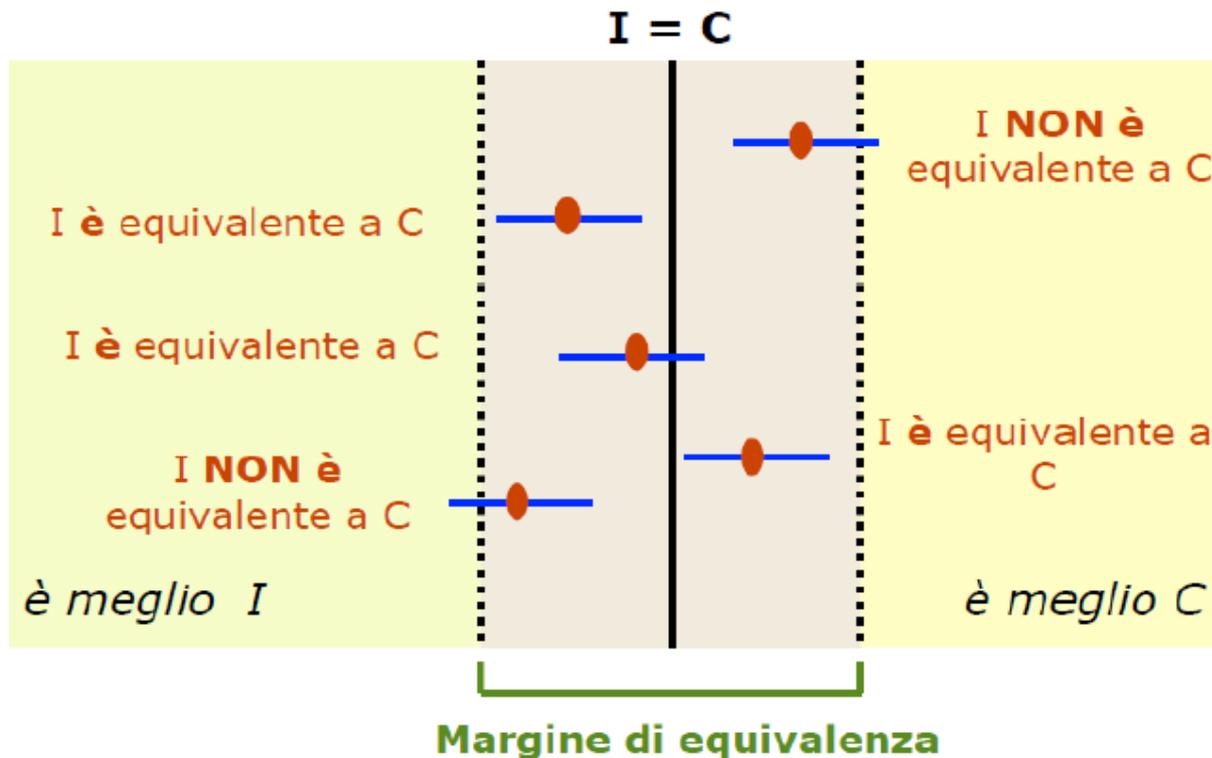


Un trial di superiorità risulta statisticamente significativo quando viene rifiutata L'IPOTESI NULLA, secondo la quale gli interventi sanitari a confronto hanno la stessa efficacia

OBIETTIVI

TRIAL DI EQUIVALENZA: dimostrare che il trattamento sperimentale è equivalente a quello standard.

Poco diffusi, molti pazienti per poco vantaggio.



OBIETTIVI

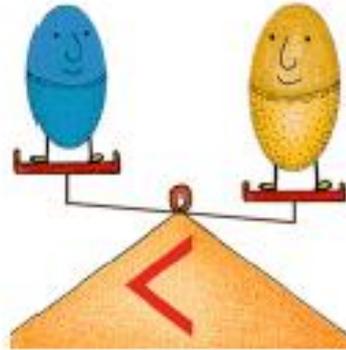
TRIAL DI NON-INFERIORITA': dimostrare che il trattamento sperimentale non è inferiore rispetto al controllo, accettando che possa anche essere meno efficace di un valore predefinito (margine di non-inferiorità) che identifica una differenza non rilevante dal punto di vista clinico. Assicurano al prodotto l'immissione nel mercato.

E' ETICO???



STUDI DI NON INFERIORITA'

Perché condurre uno studio di non inferiorità?



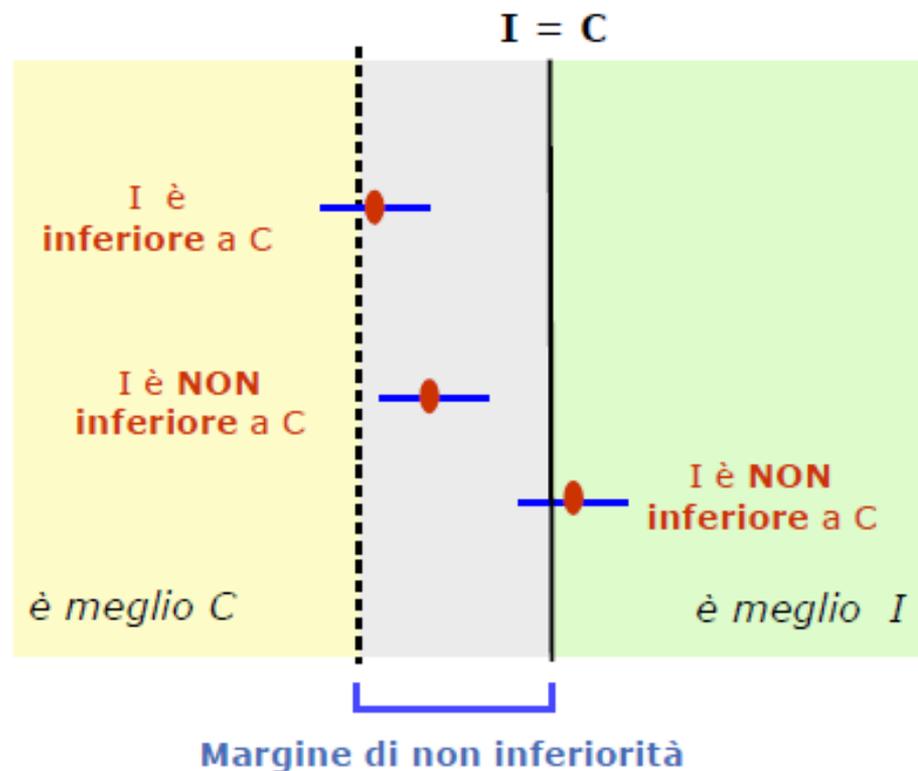
Il nuovo trattamento si presume di simile efficacia ma:

- Meno tossico
- Di più facile somministrazione
- Meno costoso
- ...semplicemente uguale ma di un'altra casa farmaceutica

L'obiettivo è dimostrare che l'**intervento (I)** non è $<$ al controllo (C) accettando quindi che il **nuovo** farmaco possa essere **meno efficace di quello di riferimento**.

Meno efficace di quanto?

Di un valore predefinito detto **margin di non inferiorità** oltre il quale non devono cadere il risultato ed il suo IC95%.



Per definire il **margin** di non inferiorità si deve tener conto di diversi elementi quali, ad esempio, il tipo di esito valutato e la sua gravità, l'efficacia degli altri trattamenti disponibili, ecc.

E' comunque fondamentale che il margin di non inferiorità identifichi una differenza **non rilevante dal punto di vista clinico**.

Ad es. se il margin di non inferiorità è del - 5%, si potrà affermare che il risultato è statisticamente significativo (e quindi che la non inferiorità è dimostrata) se la stima puntuale e il suo intervallo di confidenza non cadono oltre il -5%.

ESEMPIO



CHIRURGIA O ANTIBIOTICI IN CASO DI APPENDICITE?

Domanda: può la terapia antibiotica sostituire la chirurgia nei casi di appendicite non complicata.

Obiettivo: capacità di prevenire la peritonite

STUDIO PRAGMATICO IN APERTO

RISULTATI:

GRUPPO CHIRURGICO, PERITONITI 2%

GRUPPO ANTIBIOTICO (AB), PERITONITI 8%

ECCESSO DI 6 PERITONITI OGNI 100 PZ TRATTATI CON AB

DIFFERENZA STATISTICAMENTE SIGNIFICATIVA!!

MA....

	GRUPPO TRATT CHIRURGICO (N=119)	GRUPPO ANTIBIOTICO (N=120)	DIFFERENZA (95% IC)
ESITO			
PERITONITI	2(2%)	9(8%)	5.8 (0.3-12.1)

LO STUDIO E' STATO FATTO NON PER DIMOSTRARE LA SUPERIORITA' DELL' AB VS LA CHIRURGIA MA LA NON-INFERIORITA'.

L'IPOTESI ERA DI CONSIDERARE ACCETTABILE UN MARGINE DI INF DEL 10%

INVECE L'ESTREMO SUPERIORE DELL'INTERVALLO DI CONFIDENZA MOSTRA CHE NEL PEGGIORE DEI CASI L'ECCESSO DI PERITONITI NEL GRUPPO AB POTREBBE ESSERE DEL 12%.

IL TRIAL E'FALLITO!!

MESSAGGI INGANNEVOLI



IPOSTESI:

SE L'ESTREMO SUPERIORE DELL'INTERVALLO DI CONFIDENZA FOSSE STATO DI 10 LA NON-INF SAREBBE STATA DIMOSTRATA E SAREBBE STATO CONSENTITO DI CONSIDERARE ACCETTABILE UN ECCESSO DI 100 PERITONITI OGNI 1000 PZ TRATTATI O 1000 PERITONITI OGNI 10000.

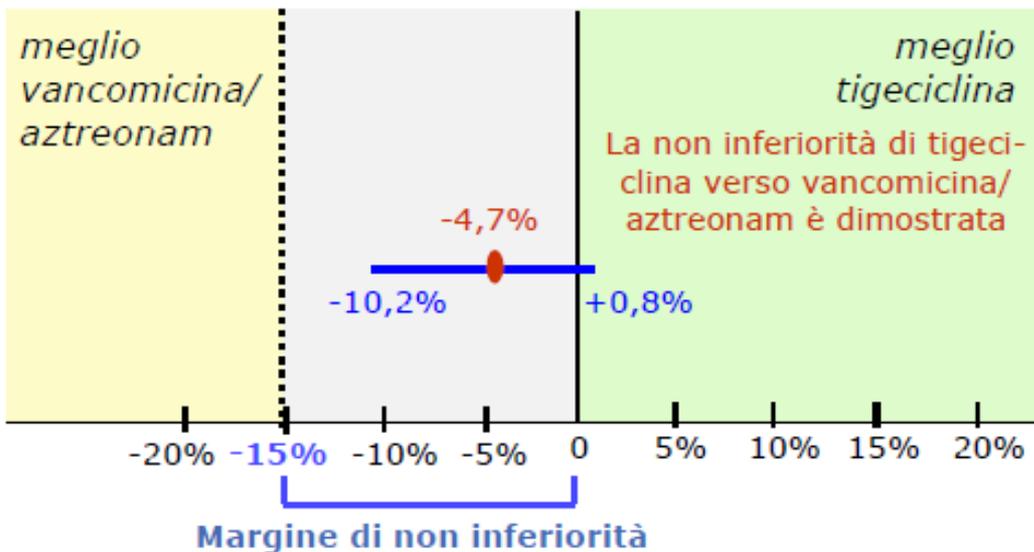
NELLA PRATICA CLINICA AVREBBE COMPORTATO UN'EPIDEMIA DI PERITONITI !!

TIGECICLINA VS VANCOMICINA+AZTREONAM NELLE INFEZIONI COMPLICATE DELLA CUTE

Tabella 4a. Risultati dello studio di Breedt et al.: sono riportati la stima puntuale del risultato e l'IC95%.

	pz guariti/ pz trattati (%)	Diff. Assoluta (%)	IC95%
tigeciclina ev (50mg x 2/die) (I)	200/223 (89,7%)	-4,7% ovvero: (89,7%- 94,4%)	da -10,2% a +0,8%
vancomicina/ aztreonam ev (1g+2g x 2/die) (C)	201/213 (94,4%)		

vancomicina/aztreonam = tigeciclina



Tigeciclina si dimostra non $<$ a vancomicina/aztreonam, in quanto -4,7% e il suo IC95% ricadono all'interno del margine di non inferiorità prestabilito del -15%.

C'è da chiedersi se sia accettabile considerare clinicamente non rilevante una potenziale $<$ efficacia del 10.2% della tigeciclina rispetto al trattamento di riferimento

Figura 4a. Differenza nella risposta clinica: tigeciclina vs vancomicina/aztreonam.

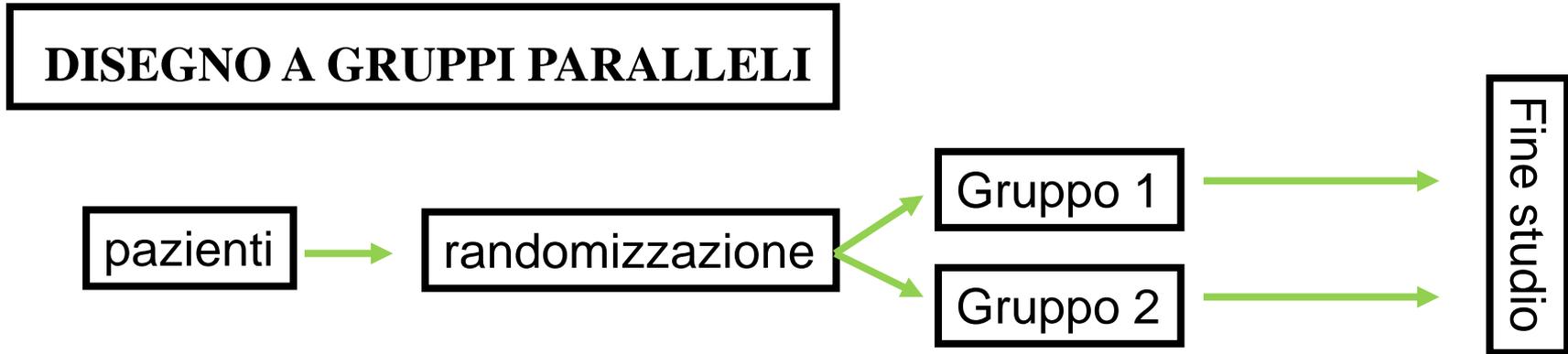
ALLORA PERCHE'??

LOGICA COMMERCIALE



- L'INDUSTRIA SA QUANTO E' RISCHIOSO SVILUPPARE UN NUOVO FARMACO.
- RISULTA PIU' CONVENIENTE LO SVILUPPO DI FARMACI COPIA «ME TOO» (ci sono anch'io, sottinteso per il mercato).
- ANCHE QUANDO IL FARMACO E' INNOVATIVO L'INDUSTRIA RISCHIA DI MENO NEL DIMOSTRARE LA SUA NON-INF RISPETTO ALLA SUA SUPERIORITA'.
- CI SI ACCONTENTA DI DIMOSTRARE CHE IL NUOVO FARMACO NON E' PEGGIORE DI QUELLI GIA' ESISTENTI!!

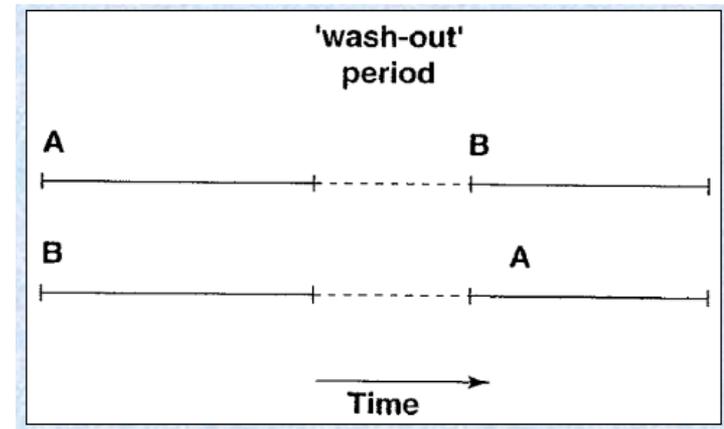
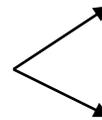
MODALITA' DI ASSEGNAZIONE DEI PARTECIPANTI ALL'INTERVENTO



- **SEMPLICE E “ROBUSTO” ADATTO A:**
 - gran parte degli studi
 - patologie acute
 - studi di lunga durata
- **CONSENTE DI:**
 - reclutare i pazienti “nel tempo”
 - ovviare a dati mancanti
 - utilizzare il placebo
 - evitare il “wash-out”

DISEGNO CROSS-OVER

pazienti → randomizzazione



Fine studio

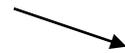
Ciascun soggetto riceve entrambi gli interventi, ad es. il farmaco da sperimentare (trattam A) e il placebo (trattam B), in momenti diversi nel corso del trial. L'ordine con cui ogni individuo riceve i due trattamenti deve essere assegnato con tecniche di randomizzazione.

Rischio: I° trattamento effetto a lungo termine (carry-over effects), tale da rendere impossibile la valutazione dell'effetto del II°. Per questo fra i due trattamenti previsto periodo di wash-out.

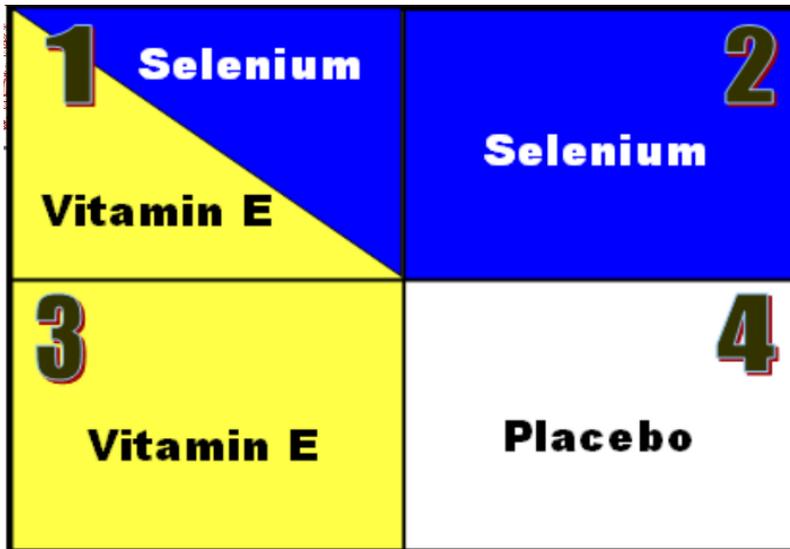
Non adatto a tutti i tipi di studi.

DISEGNO FATTORIALE

pazienti → randomizzazione



- Gruppo 1 INTERVENTO A+B
- Gruppo 2 INTERVENTO A
- Gruppo 3 INTERVENTO B
- Gruppo 4 PLACEBO



L'efficacia di due (o più) interventi sanitari non è valutata solo individualmente, ma anche in associazione e vs placebo.

Spesso usati per studiare interventi di prevenzione primaria e di promozione della salute

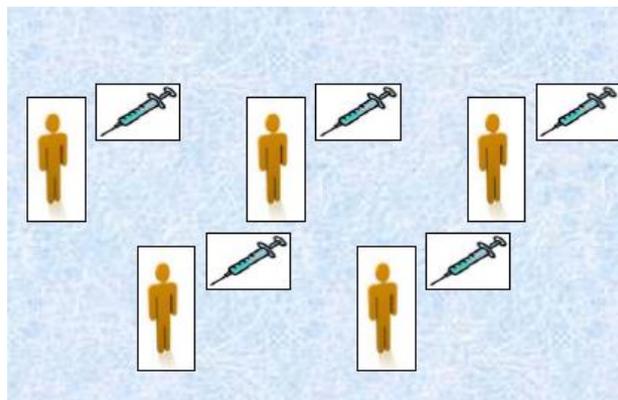
UNITA' DI RANDOMIZZAZIONE:

PARTECIPANTI
GRUPPI DI PARTECIPANTI
PARTI DEL CORPO

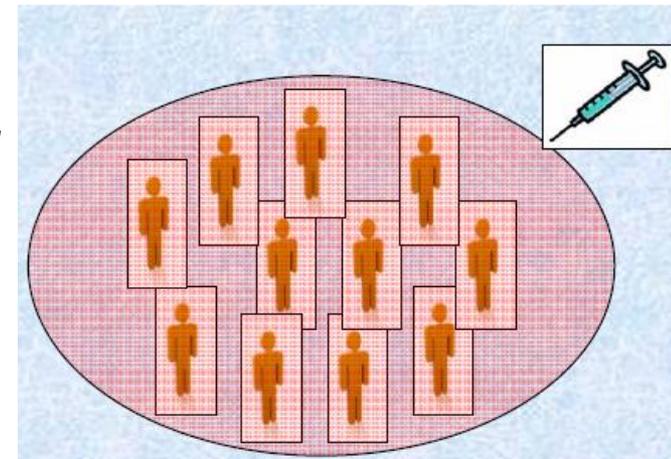
Nella > parte dei trial l'unità di randomizzazione è rappresentata dal singolo partecipante, malato o sano.

In oculistica, ortopedia, dermatologia sono pubblicati RCTs in cui l'unità di randomizzazione è costituita dall'occhio o da un arto con lesioni cutanee.

Nei trial con randomizzazione cluster vengono assegnati in maniera casuale gruppi di partecipanti costituiti da ospedali, distretti sanitari, famiglie, scuole, comuni.



VS



NUMERO DEI PARTECIPANTI:

N-of-1 trial vs mega-trial
Campione fisso vs campione variabile



Nei **trial a campione fisso** (*fixed-size*) viene effettuata a priori la stima della dimensione del campione necessario.
Nei **trial sequenziali** i partecipanti vengono progressivamente arruolati sino al raggiungimento di una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi.

Il **N-of-1** trial è una sperimentazione clinica condotta sul paziente individuale che viene sottoposto a periodi, assegnati in maniera random, in cui si alternano trattamento sperimentale e controllo, rappresentato generalmente dal placebo.



MEGATRIAL, generalmente multicentrici, che arruolano migliaia di partecipanti.

NUMERO DEI CENTRI COINVOLTI:

Trial monocentrici
Trial multicentrici



Nei trial monocentrici i partecipanti vengono arruolati da un unico centro



Nei trial multicentrici da due o più centri, senza alcuna limitazione di numero e di area geografica.

I trial multicentrici richiedono consistenti investimenti per l'identificazione e il reclutamento dei centri, consentono l'arruolamento di un numero molto elevato di partecipanti e aumentano l'applicabilità clinica dei risultati, in quanto le popolazioni provengono da differenti setting assistenziali.

CONOSCENZA DEL TRATTAMENTO ASSEGNATO:

TRIAL IN APERTO

TRIAL IN CIECO



Si nasconde al paziente, allo sperimentatore (cieco) o ad entrambi (doppio cieco) la conoscenza del trattamento allocato

PERCHE'

il paziente potrebbe essere influenzato dal sapere quale trattamento ha ricevuto

...anche i medici potrebbero valutare diversamente la condizione del paziente, sapendo quale trattamento ha ricevuto ...

La possibilità di mantenere la “cecità” dipende dal tipo di trattamento

COME VALUTARE L'EFFICACIA?

Fa bene sì, ma a cosa?

SCELTA DEGLI OUTCOME O END-POINT O ESITI

Per quale motivo si inizia una nuova sperimentazione clinica ?
La DOMANDA nasce dove ci sia un'INCERTEZZA



QUALI PARAMETRI MISURARE PER STABILIRE CHE UN TRATTAMENTO FA BENE (E' EFFICACE) E NON FA MALE (E' SICURO)?



ESEMPIO:

SE STO STUDIANDO UN NUOVO FARMACO ANTIEMICRANIA, COME ESPRIMO IL SUO BENEFICIO (OVVERO IL FATTO CHE FA PASSARE IL MAL DI TESTA) ?



SI POSSONO MISURARE MOLTI PARAMERI:

-I PARTECIPANTI DANNO UN GIUDIZIO SULLA SEVERITA' DEL DOLORE LEGATO AL MAL DI TESTA

-IL NUMERO DI COMPRESSE DI ANTIDOLORIFICO ASSUNTE



-MISURO QUANTI ATTACCHI DI MAL DI TESTA IN UN MESE

A) scala di valutazione numerica (NRS)

Scala Unidimensionale



-I GIORNI DI LAVORO/STUDIO PERSI



GENNAIO 2019	
1 MARTEDI S. Maria Placide di Dio, Capodanno	16 MERCOLEDI S. Marcello
2 MERCOLEDI SS. Spirito e Compagna	17 GIOVEDI S. Antonio
3 GIOVEDI S. Genesio	18 VENERDI S. Eleonora
4 VENERDI S. Ermete	19 SABATO S. Maria
5 SABATO S. Alessio	20 DOMENICA SS. Sebastiano e Fabiano
6 DOMENICA Epifania di N.S.	21 LUNEDI S. Agostino
7 LUNEDI S. Raimondo	22 MARTEDI SS. Cosalendo e Vincenzo
8 MARTEDI S. Costantino	23 MERCOLEDI S. Emenoniana
9 MERCOLEDI S. Alessio	24 GIOVEDI S. Francesco di Sales
10 GIOVEDI S. Aldo Eremita	25 VENERDI S. Sabino, Conversi di S. Paolo
11 VENERDI S. Spirito	26 SABATO SS. Tito e Timoteo
12 SABATO S. Modesto	27 DOMENICA S. Giuseppe
13 DOMENICA S. Maria, Battesimo di Gesu	28 LUNEDI S. Spiridione d'Aquino
14 LUNEDI S. Felice	29 MARTEDI S. Valente
15 MARTEDI S. Mauro	30 MERCOLEDI S. Marcellino
	31 GIOVEDI S. Giovanni Bosco

E' INDISPENSABILE DEFINIRE QUALE SIA L'ESITO PRINCIPALE DELLO STUDIO O **ESITO PRIMARIO**



E' USATO PER STABILIRE LA **DIMENSIONE DEL CAMPIONE** E PER STABILIRE L'EFFETTO DEL TRATTAMENTO.

E' SOLO PER L'ESITO PRIMARIO CHE AVREMO LA POTENZA GIUSTA PER EVITARE DI CADERE NEGLI ERRORI DI TIPO 1 E 2

ESEMPIO: FARMACO CHE ABBASSA LA PRESSIONE DEL SANGUE

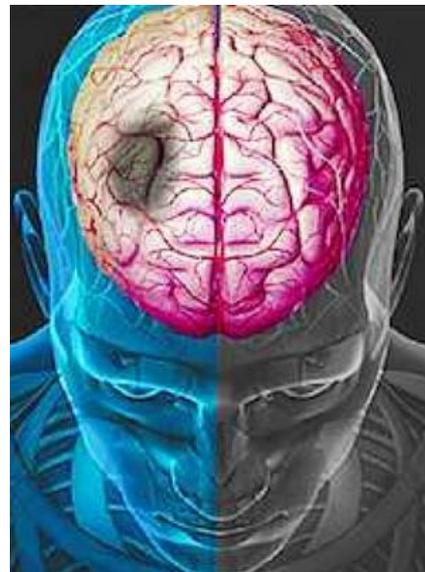


POSSIAMO MISURARE DI QUANTO IN MEDIA ABBASSA LA PRESSIONE OPPURE STIMARE IN QUANTI PZ SI OSSERVA UNA DIMINUZIONE DI 10 mmHg. (TEMPO RICHIESTO 3-6 MESI)

BASTA?



LA PRESSIONE ALTA NON CAUSA QUASI MAI DISTURBI MA NEL TEMPO E' RISCHIOSA E PUO' PORTARE A ICTUS/INFARTO.



QUESTO RICHIEDE SPERIMENTAZ PIU' LUNGHE (GLI ICTUS POSSONO VERIFICARSI DOPO ANNI)

PRESSIONE ALTA, AUMENTA IL RISCHIO CARDIOVASCOLARE
ABBASSO LA PRESSIONE, RIDUCO IL RISCHIO.

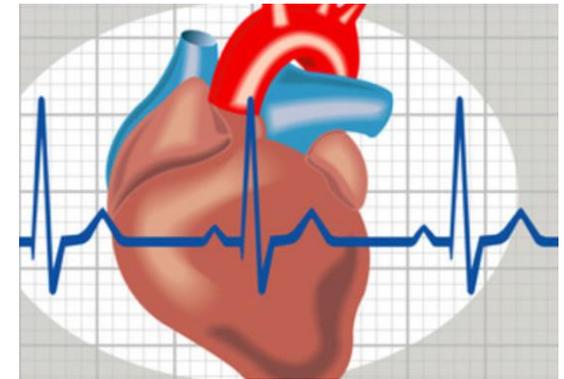
**PRESSIONE=MISURA SURROGATA DEL BENEFICIO REALE,
CLINICO CHE VOGLIAMO OTTENERE.**

**ATTENZIONE A NON PRENDERE
ABBAGLI CON GLI ESITI
SURROGATI**



**FARMACI ANTIARITMICI, RIDUCONO LE
ARITMIE (ENDPOINT SURROGATO) CHE
POSSONO PORTARE A MORTE.**

**NEL LUNGO TERMINE AUMENTANO LA
MORTALITA'**



DEFINIZIONE DEGLI ESITI

3 CATEGORIE:

CLINICI mortalità, eventi morbosi (es. infarto, stroke, fratture) misure fisiologico-metaboliche (es. colesterolo, pressione).

ECONOMICI diretti (ospedalizzazioni, visite, test diagnostici, farmaci), indiretti (giornate lavorative perse), intangibili (grado di sofferenza, stress)

UMANISTICI qualità di vita, soddisfazione dell'utente.



Qualsiasi intervento sanitario sperimentato in un RCT dovrebbe misurare almeno un outcome per ciascuna categoria, in realtà vengono selezionati prevalentemente quelli clinici.

CONFRONTO DEGLI ESITI

ESITI CLINICAMENTE IMPORTANTI (end-point “principali”):

mortalità, eventi clinici morbosi.

Indispensabili quando si deve decidere se rendere un farmaco disponibile a tutti nella pratica clinica di routine.

ESITI SECONDARI (end-point “surrogati”):

pressione arteriosa, colesterolemia, etc.

Sono utili per capire se un farmaco sia potenzialmente attivo e promettente.

Per chi finanzia la ricerca presentano indiscutibili vantaggi: permettendo, infatti, di ridurre durata del follow-up, dimensione del campione e di conseguenza i costi del trial.



PATIENTS REPORTED OUTCOME



I trattamenti non dovrebbero essere soltanto efficaci dal punto di vista clinico ed economicamente vantaggiosi, ma dovrebbero essere anche accettabili e veramente auspicabili per il paziente.

Le valutazioni DELL'EFFICACIA CLINICA non possono dirci cosa prova un paziente o come funziona, oppure cosa desidera ottenere con un trattamento.

VALUTAZIONE DEI RISULTATI

IL TEST STATISTICO DI IPOTESI

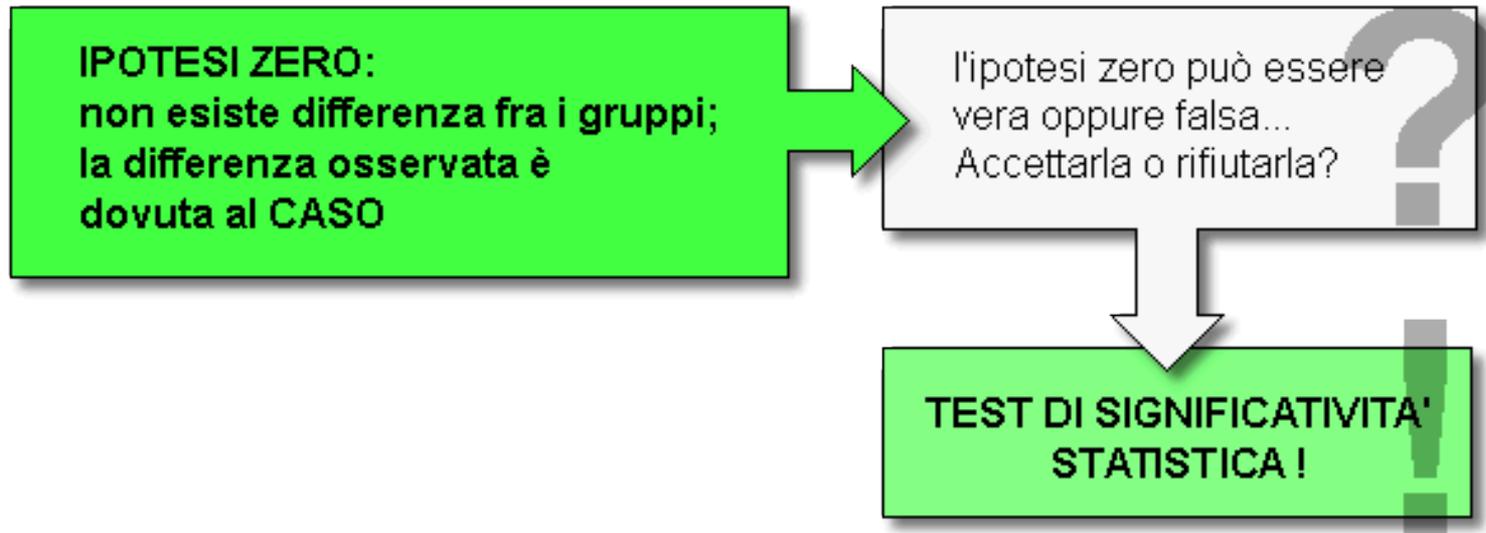
Quale principio si segue?

PLACEBO VS FARMACO A
FARMACO A VS FARMACO B



Il principio del rasoio di Occam secondo cui:
È necessario adottare sempre la spiegazione
più semplice ossia:

La NON DIFFERENZA tra i 2 trattamenti
IPOTESI NULLA O ZERO



Come sempre avviene, i risultati di un test statistico non hanno un valore di assoluta e matematica certezza, ma soltanto di *probabilità*.

Pertanto, una decisione di respingere l'ipotesi zero (presa sulla base del «consiglio» del test statistico) è **probabilmente** giusta, ma potrebbe essere errata.

La misura di questo rischio di cadere in errore si chiama «**livello di significatività**» del test.

Il livello di significatività di una prova può *essere scelto a piacere* dallo sperimentatore. Tuttavia, di solito si sceglie un livello di probabilità di 0.05 (5%) o di 0.01 (1%).

QUESTA PROBABILITÀ (DETTA **VALORE P)
RAPPRESENTA UNA STIMA QUANTITATIVA DELLA
PROBABILITÀ CHE LE DIFFERENZE OSSERVATE SIANO
DOVUTE AL CASO E POSSANO QUINDI NON
CORRISPONDERE A FENOMENI REALI.**

Quanto più p è piccolo, tanto più si può avere fiducia che la differenza o associazione sia reale.

Si conclude cioè che una differenza non è dovuta al caso se p è uguale o inferiore a 0,05



Un suggerimento per interpretare i valori di p presentati in letteratura



Da: Sterne JAC, Smith GD, "Sifting the evidence-what's wrong with significance tests?", *BMJ*, 322:226-231,2001

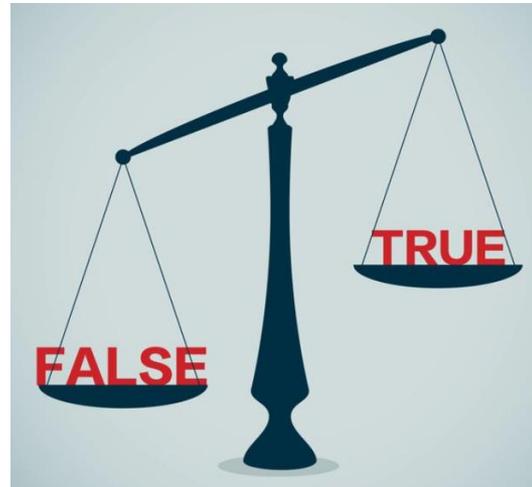
INTENTION TO TREAT

Indica una modalità di analisi dei dati che include nell'analisi statistica tutti i pazienti randomizzati, anche se non hanno completato il ciclo di trattamento (intention to treat).

Questo perché la probabilità di abbandono potrebbe essere diversa per i 2 trattamenti.

BIAS O ERRORE SISTEMATICO

Ogni fattore o processo che tende a deviare i risultati o le conclusioni di una prova, sistematicamente lontano dalla realtà



POSSIBILI “BIAS” NEI RCT

- Selection bias: scorretta randomizzazione= non comparabilità popolazioni
- Ascertainment bias: mancata cecità= trattamento assegnato a chi ne può trarre maggior beneficio; valutazione non obiettiva degli esiti
- Performance bias: differenza dell'assistenza erogata ai 2 gruppi di pz.
- Bias dovuti a inappropriata gestione dei ritiri, e delle violazioni del protocollo
- Publication bias: tendenza a pubblicare solo trials positivi
- Language bias: traduzioni di comodo

COME LEGGERE I RISULTATI DI UNO STUDIO CLINICO CONTROLLATO

(vedi file a parte «misure di
efficacia degli RCT»)



VALUTAZIONE CRITICA DELLE EVIDENZE SCIENTIFICHE

- **Validità interna** (disegno, conduzione, randomizzazione, analisi dei dati, risultati, conclusioni). E' strettamente legata al rigore metodologico seguito dai ricercatori nelle fasi di pianificazione, conduzione ed analisi dei risultati con l'obiettivo di minimizzare i bias (errori sistematici) che possono compromettere la stessa validità interna della ricerca.
- **Rilevanza clinica** Fornisce una stima dell'entità e della precisione del beneficio ottenuto. Ad esempio, negli studi terapeutici la rilevanza clinica dei risultati è condizionata da
 - end-point misurati (surrogati vs clinicamente rilevanti)
 - numero necessario di pazienti da trattare (NNT)
 - ampiezza limiti di confidenza



VALUTAZIONE CRITICA DELLE EVIDENZE SCIENTIFICHE

- **Validità esterna**, definita anche generalizzabilità o applicabilità, è il grado con cui i risultati della ricerca possono essere applicati al paziente individuale. E' influenzata principalmente da:
 - criteri di selezione dei pazienti
 - setting assistenziale: organizzativo, tecnologico, professionale
 - motivazioni: staff, pazienti

- **Consistenza**

Definita anche riproducibilità della ricerca, si riferisce al fatto che i risultati di uno studio siano confermati da altri studi. La consistenza, a differenza delle altre caratteristiche, non può essere valutata nel singolo studio: infatti, lo strumento ideale è costituito dalle revisioni sistematiche con meta-analisi di più studi.

1. Lo studio è valido?

no

Presenza di bias che condizionano la validità dei risultati.

sì

2. I risultati dello studio sono clinicamente rilevanti?

no

Risultati validi, ma irrilevanti per il mio paziente

sì

3. I risultati dello studio sono applicabili?

no

Risultati validi e clinicamente rilevanti, ma non applicabili al mio paziente e/o nel mio contesto assistenziale

sì

Best evidence for my patient

APPLICAZIONE AL PAZIENTE

Dopo la validazione dello studio i risultati sono applicati alle necessità del paziente

