

Analisi dei dati

- Lo studio clinico controllato e randomizzato è uno **STUDIO PROSPETTICO**
- L'analisi dei dati deve essere condotta su tutti i soggetti inizialmente reclutati;



- **Analisi** secondo il principio dell'intenzione al trattamento (*intention - to - treat*)



- Permette di valutare l'efficacia del trattamento nelle **condizioni reali**

- Analisi dei dati in base al trattamento effettivamente ricevuto dai pazienti → analisi *per protocol* → valuta l'efficacia del trattamento in **condizioni ideali** di *compliance*.

Welcome to the CONSORT Website



CONSORT
TRANSPARENT REPORTING of TRIALS

CONSORT stands for Consolidated Standards of Reporting Trials and encompasses various initiatives developed by the CONSORT Group to alleviate the problems arising from inadequate reporting of randomized controlled trials.

The CONSORT Statement

The main product of CONSORT is the [CONSORT Statement](#), which is an evidence-based, minimum set of recommendations for reporting randomized trials. It offers a standard way for authors to prepare reports of trial findings, facilitating their complete and transparent reporting, and aiding their critical appraisal and interpretation.

The CONSORT Statement comprises a 25-item [checklist](#) and a [flow diagram](#). The checklist items focus on reporting how the trial was designed, analyzed, and interpreted; the flow diagram displays the progress of all participants through the trial. The [CONSORT “Explanation and Elaboration” document](#) explains and illustrates the principles underlying the CONSORT Statement. We strongly recommend that it is used in conjunction with the CONSORT Statement. In addition, [extensions of the CONSORT Statement](#) have been developed to give additional guidance for RCTs with specific designs, data and interventions.

CONSORT 2010 Key Documents



CONSORT 2010
Checklist



CONSORT 2010
Flow Diagram

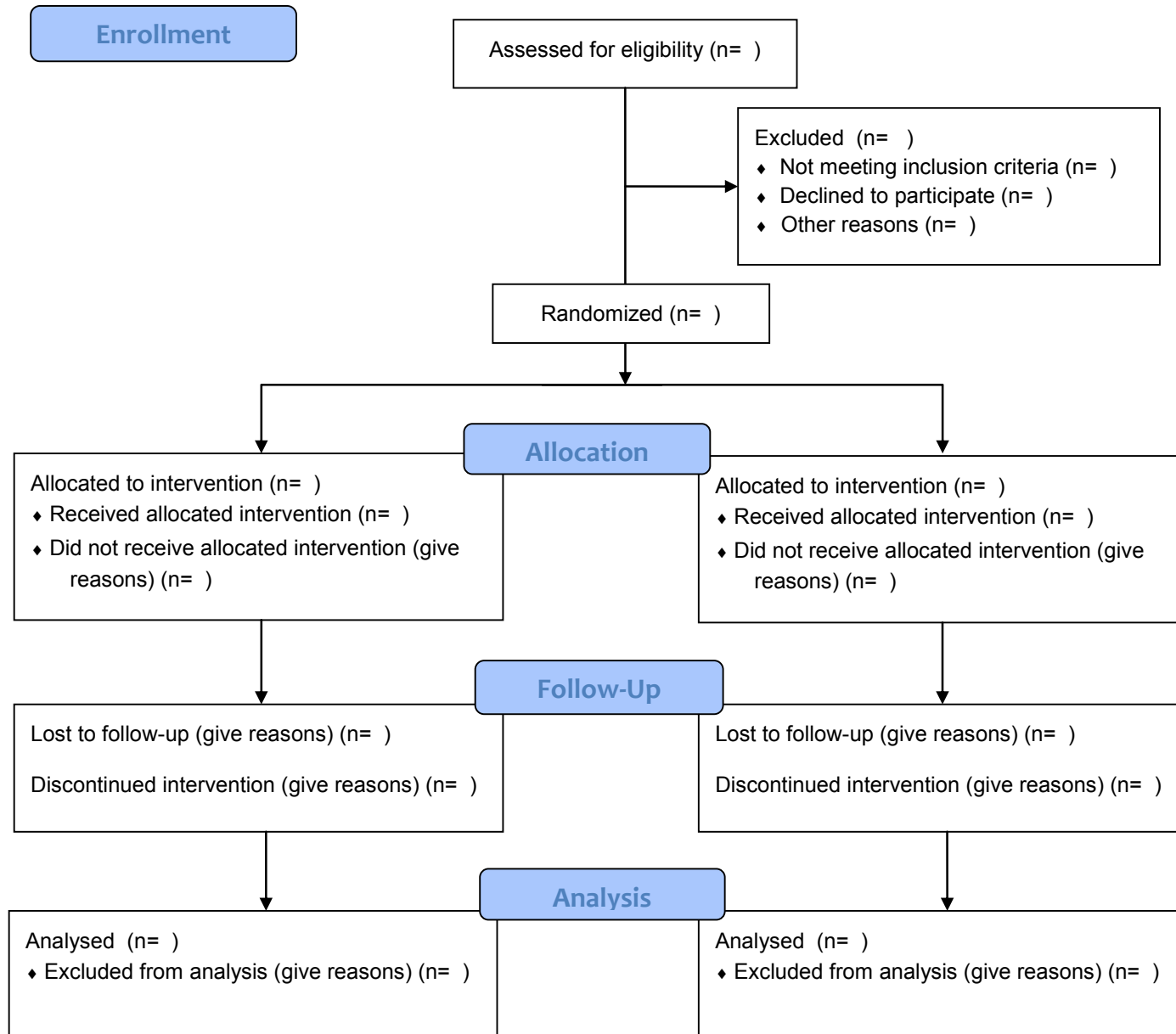


CONSORT 2010
Statement



CONSORT 2010
Explanation
and Elaboration
Document

CONSORT 2010 Flow Diagram



Criteri fondamentali per una corretta sperimentazione clinica sui farmaci

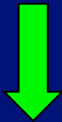
- Il confronto dei risultati ottenuti nel gruppo sperimentale rispetto a quelli del gruppo di controllo
 - ❑ Studi di superiorità
 - ❑ Studi di equivalenza
 - ❑ Studi di non inferiorità

Superiorità/Non inferiorità

Esiste un trattamento efficace?

NO

Trial di superiorità
verso placebo



SI



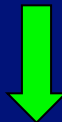
Trial verso miglior trattamento



Trial di superiorità: il nuovo trattamento
più efficace del trattamento di controllo

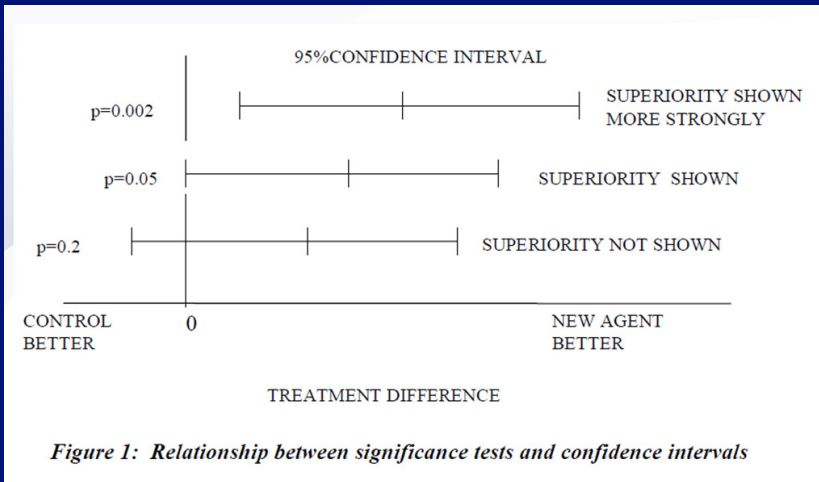


Trial di non inferiorità: il nuovo trattamento non
meno efficace del trattamento di controllo

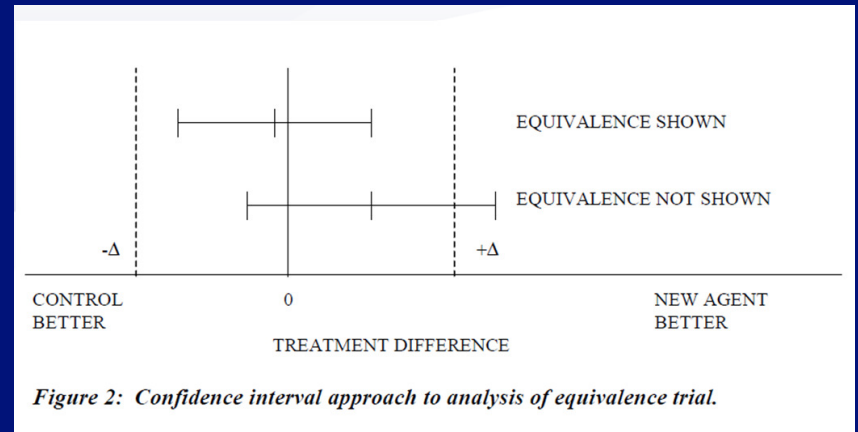


Il nuovo trattamento dovrebbe avere altri vantaggi: es. più sicuro, meno invasivo,
meno costoso, ecc.

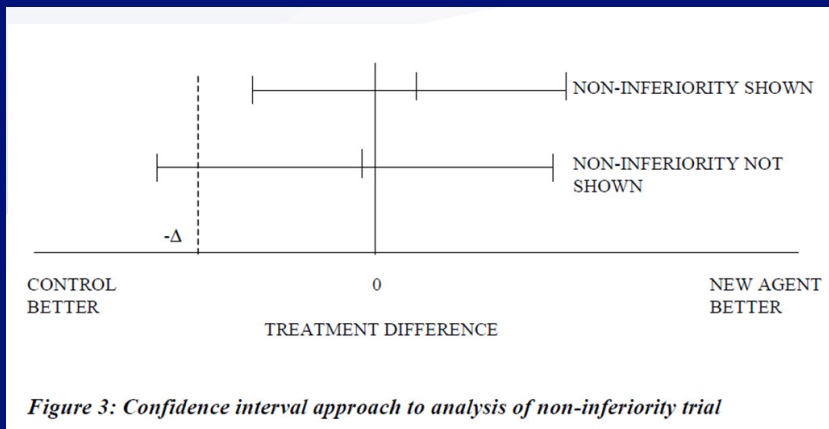
TRIAL DI SUPERIORITÀ



TRIAL DI EQUIVALENZA



TRIAL DI NON-INFERIORITÀ



Esempi di trial di non inferiorità accettabili

| Trial | Vantaggi del nuovo trattamento |
|---|-------------------------------------|
| Angioplastica+ stent carotide vs chirurgia (Lancet 2006;368:1239) | Minore invasività |
| Amoxicillina 3 gg vs 8 gg nella polmonite comunitaria (BMJ 2006;332:1355) | Minore resistenza, minori costi, |
| Ibandronato mensile vs giornaliero (Clin Ther 2007;29:1116) | Migliore compliance |
| Glargine 1/die vs Lispro 3/die (Lancet 2008;371:1073) | Migliore tolleranza, minor fastidio |

Un dibattito acceso

Non-inferiority trials are unethical because they disregard patients' interests



Silvio Garattini, Vittorio Bertele*

Equivalence trials¹ have been widely used to assess new drugs, but have recently lost ground to a non-inferiority design. This type of trial is usually accepted by regulatory authorities for approval of new drugs or new indications, although the US Food and Drug Administration has

but not to the extent that it is recognised as such. For example, if the non-inferiority limit is set at 7·5%, an increase in the incidence of serious events or deaths—say 7% instead of the 5% currently established for the comparator—is not seen as large enough to

Lancet 2007; 370: 1875–77
Published Online
October 23, 2007
DOI:10.1016/S0140-6736(07)61604-3



Journal of Hepatology 46 (2007) 947–954

Journal of
Hepatology

www.elsevier.com/locate/jhep

Review

Methodology of superiority vs. equivalence trials and non-inferiority trials

Erik Christensen*

Clinic of Internal Medicine I, Bispebjerg University Hospital, Bispebjerg Bakke 23, DK-2400 Copenhagen NV, Copenhagen, Denmark

Criteri fondamentali per una corretta sperimentazione clinica sui farmaci

- Il confronto dei risultati ottenuti nel gruppo sperimentale rispetto a quelli del gruppo di controllo
- Definizione chiara degli obiettivi (end-point) dello studio e delle relative misure di esito
 - ❑ Obiettivo primario
 - ❑ Obiettivi secondari

End points

Sono dei criteri di valutazione dell'efficacia che lo sperimentatore deve fissare quando disegna il protocollo di uno studio clinico

Alcuni esempi:

- ✓ Tempo di ricomparsa dei sintomi dopo interruzione del trattamento;
- ✓ Tempo necessario per il miglioramento di un parametro importante di una percentuale prefissata;
- ✓ Qualunque parametro derivato relativo all'efficacia che sia calcolato da parametri misurati;
- ✓ Qualunque parametro soggettivo di miglioramento;
- ✓ Qualunque parametro oggettivo.

End points

- ✓ **Primario** → è il più importante; in base ad esso si calcola la dimensione del campione;
- ✓ **Hard** → evento inequivocabile, di sicura determinazione (es: decesso, infarto del miocardio);
- ✓ **Soft** → evento opinabile, influenzato da imprecisioni o soggettività (es. miglioramento di un quadro sintomatologico);
- ✓ Indiretti o **surrogati** → criterio di valutazione utilizzato al posto di un criterio reale (es: riduzione della pressione arteriosa in luogo della riduzione delle complicanze cardio- e cerebrovascolari della malattia ipertensiva);
- ✓ **Combinato** → verifica dell'efficacia di un trattamento rispetto all'assieme di alcuni criteri (morte, infarto del miocardio) per aumentare il numero di eventi valutati.

Esempi di end point surrogati “positivi” con esito clinico “negativo”

| Trattamento | End point surrogato | End point clinico |
|---|-------------------------------------|---------------------------------|
| Encainide, Flecainide, Moricizina: post-IMA | riduzione anomalità ECG | ↑ mortalità |
| Milrinone: insufficienza cardiaca | migliore tolleranza esercizio | ↑ mortalità |
| Na fluoruro: osteoporosi | ↑ densità minerale ossea | ↑ incidenza fratture |
| Ibopamina: insufficienza cardiaca | miglioramento battito cardiaco | ↑ mortalità |
| Interferone beta: sclerosi multipla | 70% riduzione lesioni cerebrali MRI | nessun effetto sulla disabilità |

Time

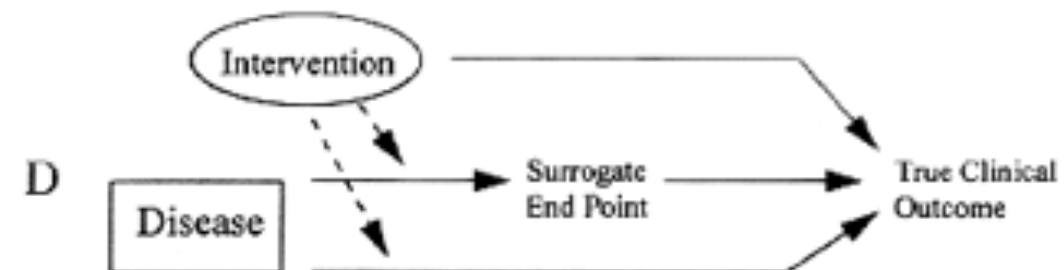
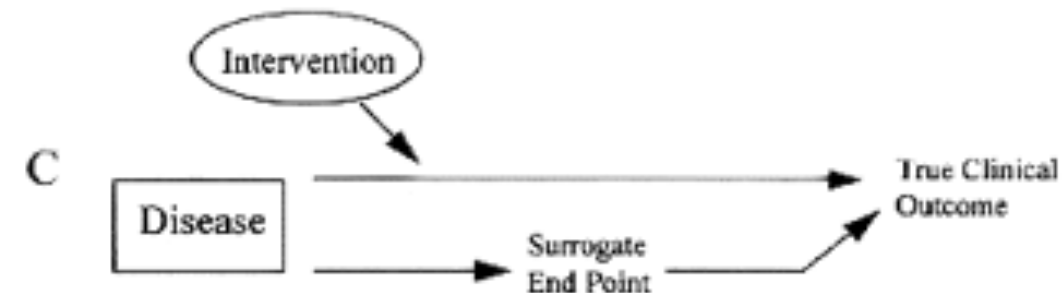
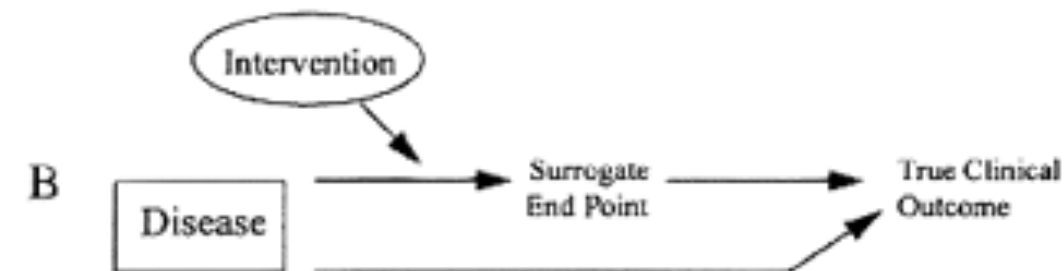
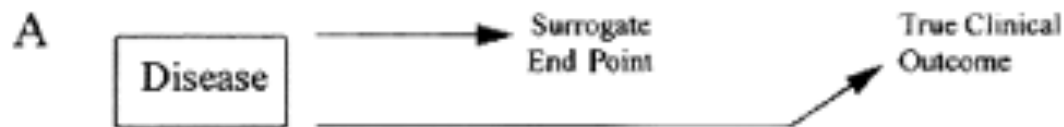


Figure 1. Reasons for failure of surrogate end points.

- A. The surrogate is not in the causal pathway of the disease process.
- B. Of several causal pathways of disease, the intervention affects only the pathway mediated through the surrogate.
- C. The surrogate is not in the pathway of the intervention's effect or is insensitive to its effect.
- D. The intervention has mechanisms of action independent of the disease process. Dotted lines = mechanisms of action that might exist.

[Fleming TR & al. Ann Intern Med 1996;125:605-13]

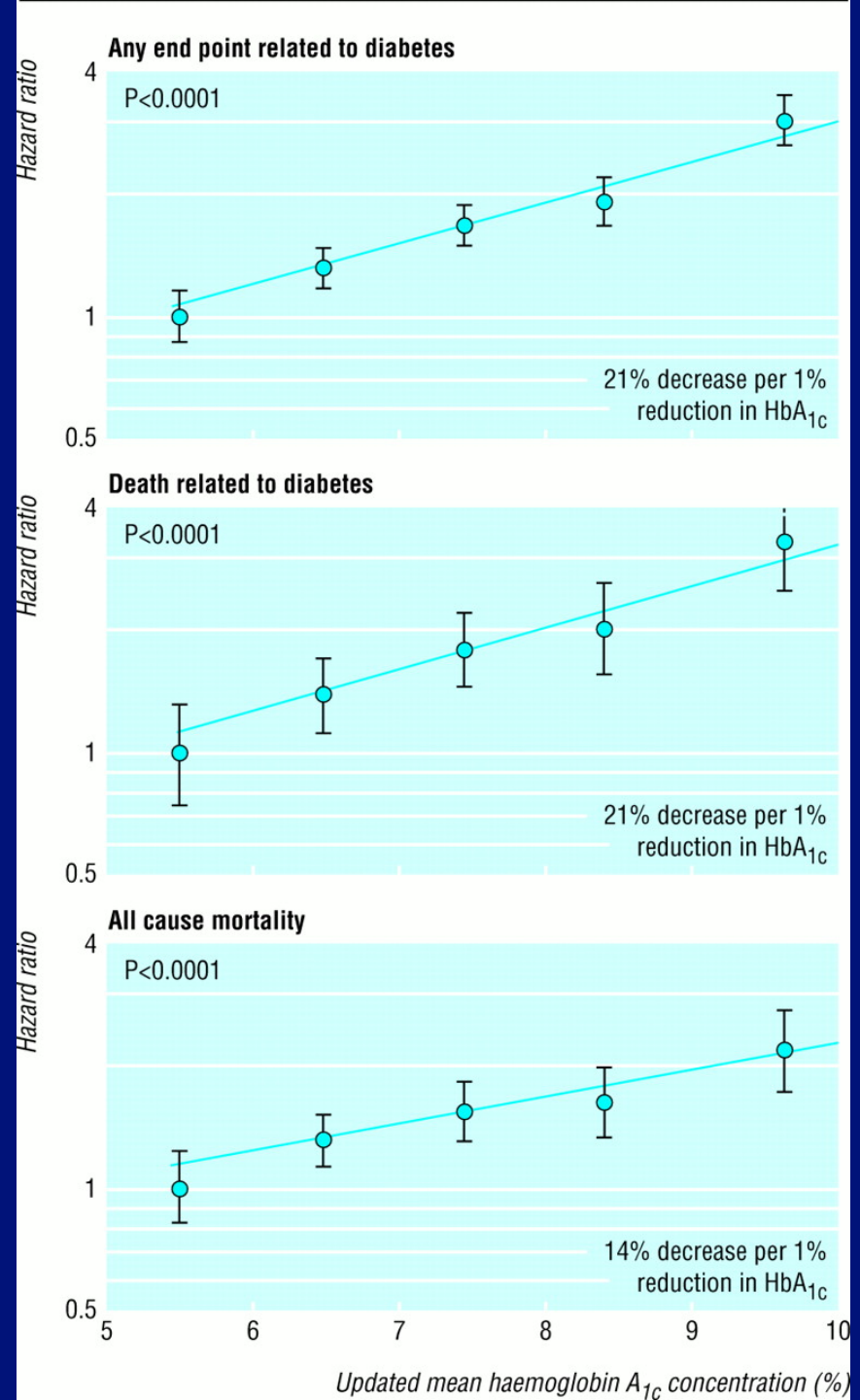
End-point surrogati

Gli end-point surrogati possono essere utilizzati nei trial di fase II per verificare se un nuovo trattamento è biologicamente attivo.

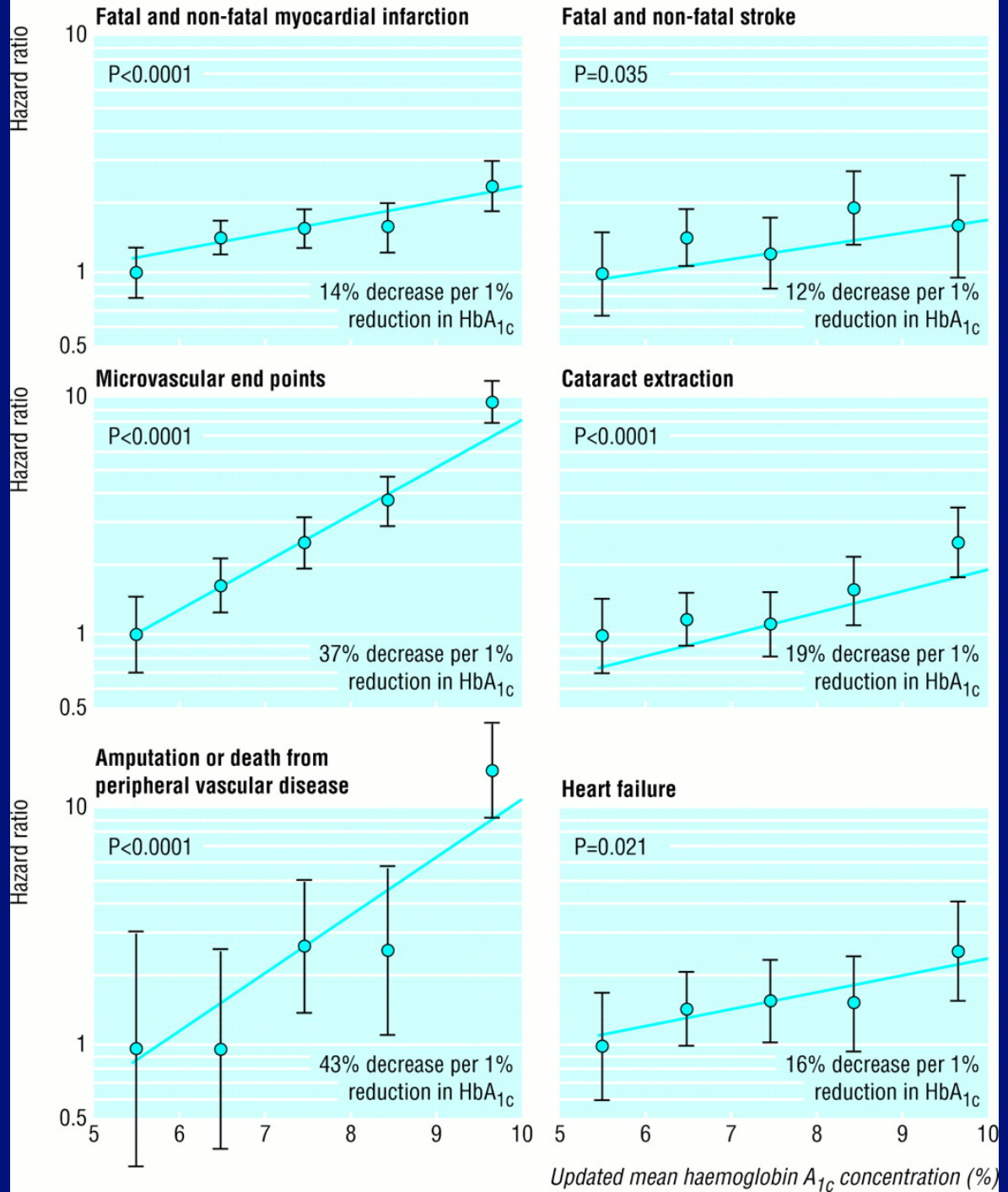
Nei trial di fase III gli end-point surrogati non dovrebbero mai sostituire i veri esiti clinici, tranne in quei rari casi in cui la loro validità è stata già rigorosamente stabilita.

Esempio di end point surrogato accettabile: l'emoglobina glicata negli studi sul diabete

**Stratton, I. M et al.
BMJ 2000;321:405-412**



**Stratton, I. M et al.
BMJ 2000;321:405-412**



End-point compositi

Gli end-point compositi includono più eventi morbosi aumentando la potenza statistica del trial. Il loro uso è più frequente nei trial cardiovascolari.

Esempio di end-point composito: morte + infarto del miocardio + rivascularizzazione del vaso o territorio bersaglio. Attenzione se eventi maggiori vengono mescolati ad eventi minori.

Possono sorgere problemi di interpretazione se gli effetti del trattamento sulla mortalità e sull' end-point composito vanno in senso diverso.

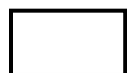
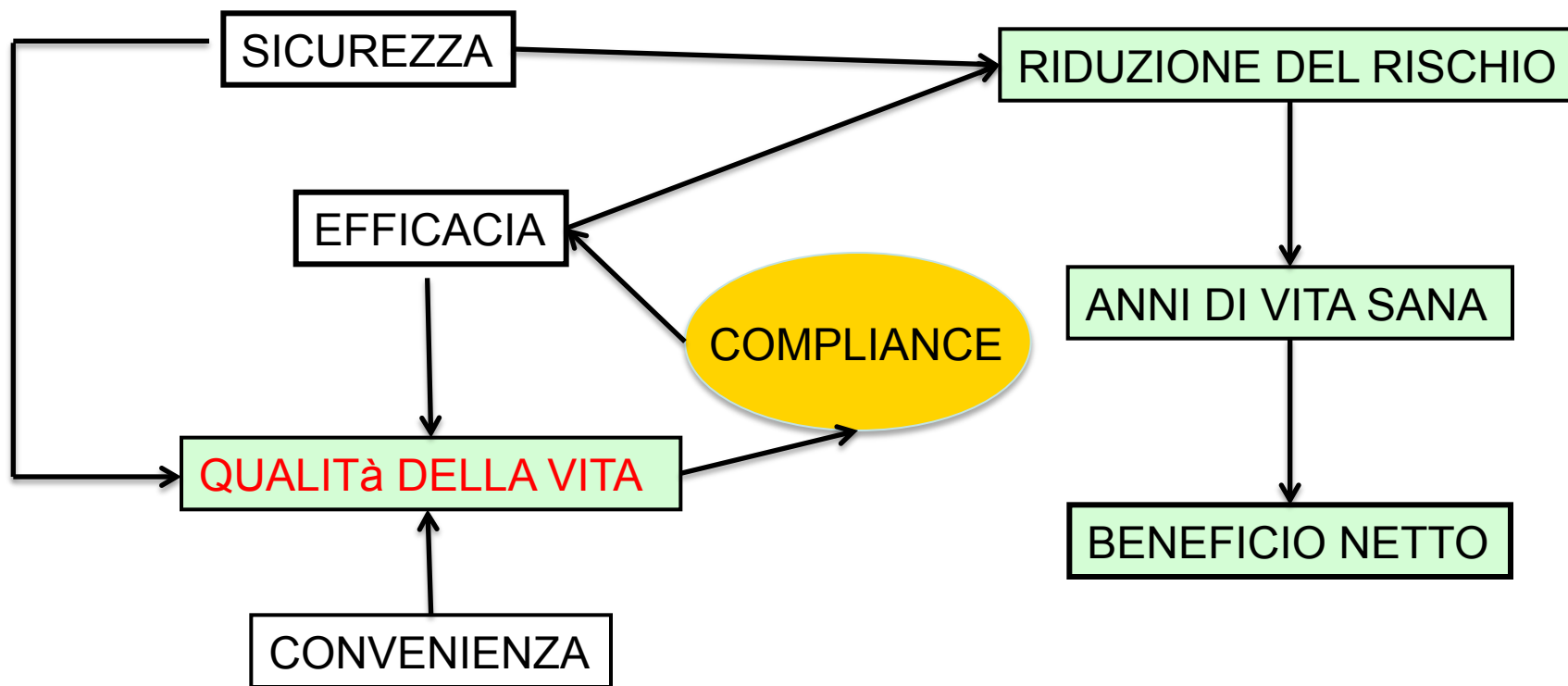
Valutazione degli end-points:

Metodi obiettivi e rigorosi

Cecità

Sempre di più nei trial clinici relativi
a terapie croniche viene inserito
come obiettivo la qualità della vita

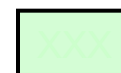
Il ruolo della qualità della vita nel beneficio netto di una terapia per una patologia cronica



Fattori correlati al farmaco



Fattori correlati al paziente



Esiti

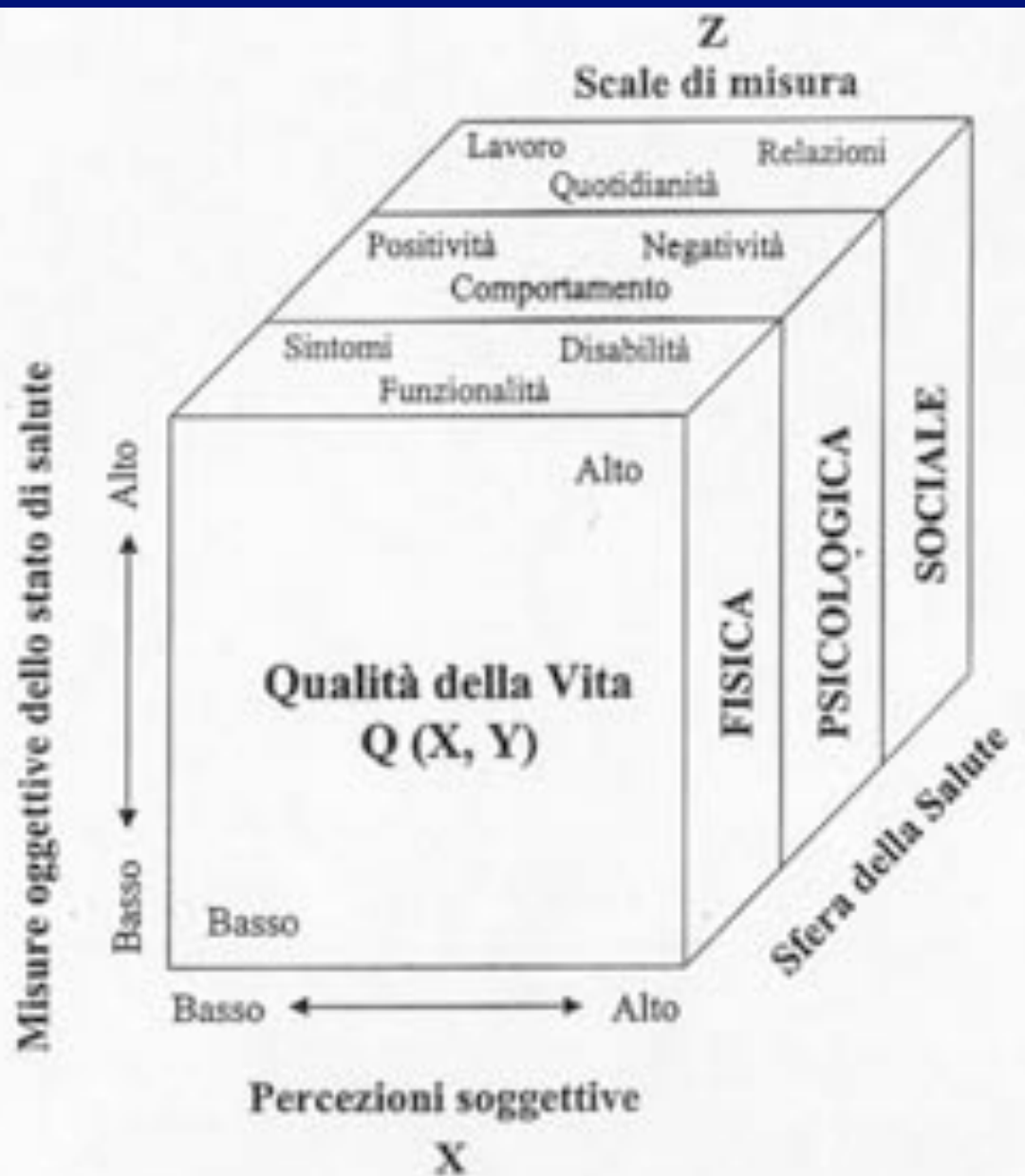
Qualità della vita

La qualità della vita viene indagata attraverso questionari complessi che tengono conto dei diversi domini che compongono la sfera della salute

I questionari devono essere somministrati prima, durante e dopo il trattamento che si vuole valutare

Uno dei campi dove maggiormente viene studiata la qualità della vita correlata ad una terapia è quello oncologico

La qualità della vita come obiettivo dei trial



Eventi che possono interferire nelle misurazioni della Qualità della Vita (in ordine crescente d' influenza)

Studio americano su 824 maschi ipertesi

- ✓ Infrazioni della Legge
- ✓ Importanti modificazioni nelle abitudini del sonno
- ✓ Importanti modificazioni nelle condizioni lavorative
- ✓ Problemi con il capoufficio (o equivalente)
- ✓ Morte di un amico
- ✓ Difficoltà sessuali
- ✓ Licenziamento
- ✓ Importanti malattie personali
- ✓ Morte di un familiare
- ✓ Divorzio
- ✓ Morte della moglie