

MONDO IRREALE

Sperimentazioni cliniche
premarketing

- Numero limitato di pazienti
- Durata limitata e stabilita
- Pazienti selezionati



EFFICACY



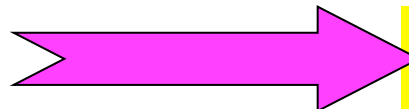
MONDO REALE

Pratica medica quotidiana

- Numero illimitato di pazienti
- Durata variabile
- Pazienti non selezionati
- Patologie multiple
- Politerapia



EFFECTIVENESS



Efficacy = il grado di miglioramento e la proporzione di “responsivi” in una ben definita e selezionata popolazione (clinical trial)

Effectiveness = la performance del farmaco in un determinato paziente o nella popolazione reale

Una medicina efficace può, per diversi motivi, essere inefficace in un determinato paziente o in un determinato gruppo di pazienti

Rappresentatività del campione

- I risultati di uno studio sono estrapolabili solo a pazienti simili a quelli reclutati
- Criteri di inclusione troppo rigidi non permettono di sapere se l'intervento in sperimentazione avrebbe gli stessi risultati nella popolazione
- Problema donne in gravidanza, ultra anziani, bambini, spesso esclusi dalle sperimentazioni ma poi trattati quando i farmaci entrano in commercio

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*.

Analisi dei risultati

Intention to treat: i risultati sono analizzati tenendo conto anche dei soggetti che si intendevano trattare e che per qualche motivo non sono stati trattati

In questo modo la randomizzazione è l'unico elemento che determina la formazione dei gruppi

Fornisce una stima pragmatica del beneficio di un intervento piuttosto che dei potenziali benefici nei pazienti che lo ricevono effettivamente

Si può applicare solo quando sono disponibili i dati di esito per tutti i soggetti randomizzati

Molti trials mancano dei dati sugli esiti e l'analisi dei risultati spesso non è descritta né applicata adeguatamente

Welcome to the CONSORT Website



CONSORT
TRANSPARENT REPORTING of TRIALS

22/11/20, 10:25
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

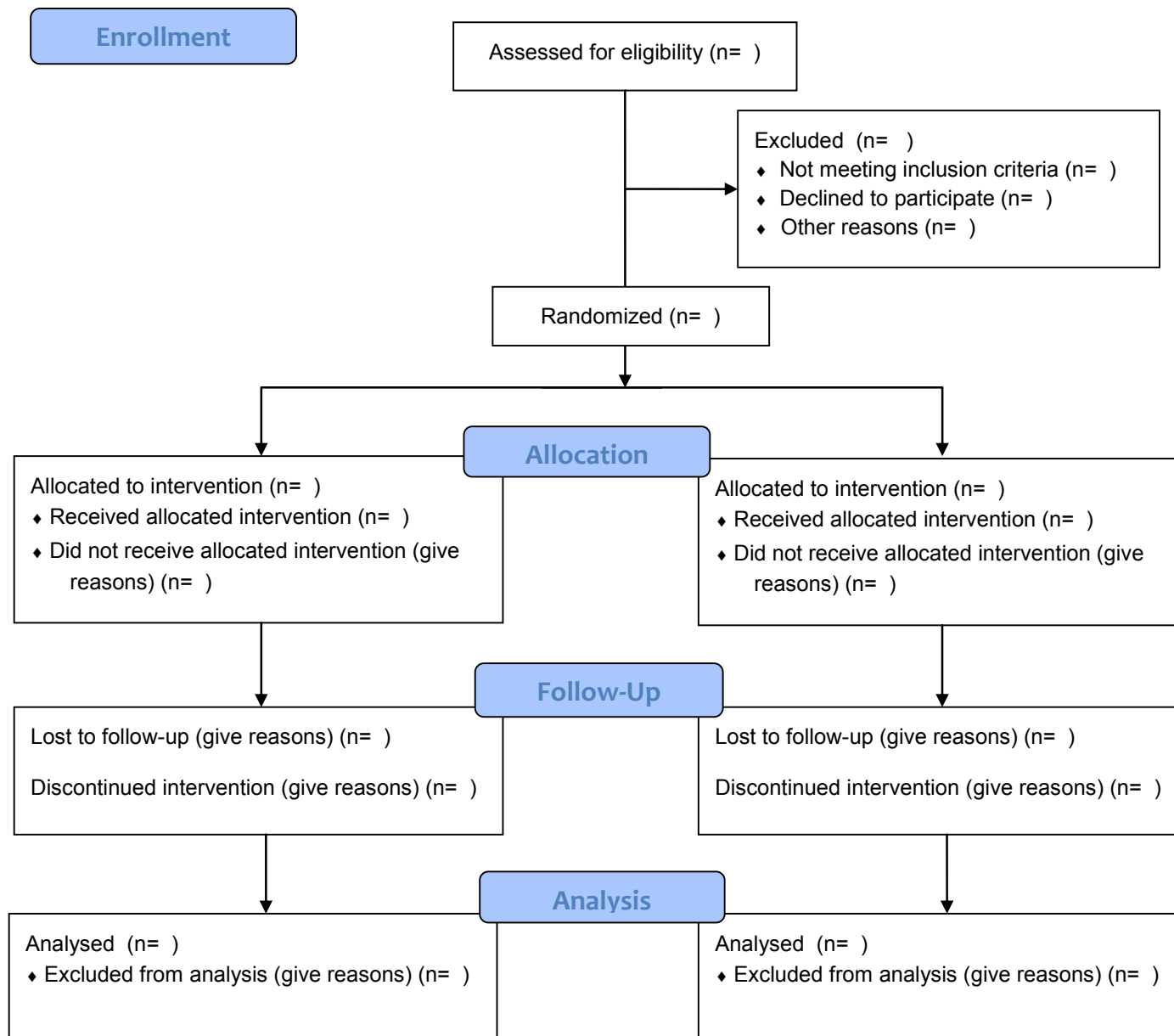
The main product of CONSORT is the **CONSORT Statement**, which is an evidence-based, minimum set of recommendations for reporting randomized trials. It offers a standard way for authors to prepare reports of trial findings, facilitating their complete and transparent reporting, and aiding their critical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

Discontinued intervention (give reasons) (n=)

Discontinued intervention (give reasons) (n=)

CONSORT 2010 Flow Diagram



Scopo della ricerca

La ricerca deve essere impostata in modo da rispondere a quesiti che devono essere:

- Esplicitamente definiti
- Numericamente limitati

Ogni studio deve avere un **obiettivo principale**, di rilevante importanza clinica, su cui si impernia il calcolo della dimensione del campione.

Possono poi essere investigati altri **obiettivi secondari**, che devono essere in numero limitato e identificati all'inizio dello studio

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
è meno efficace del trattamento di controllo

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

TRIAL DI SUPERIORITÀ

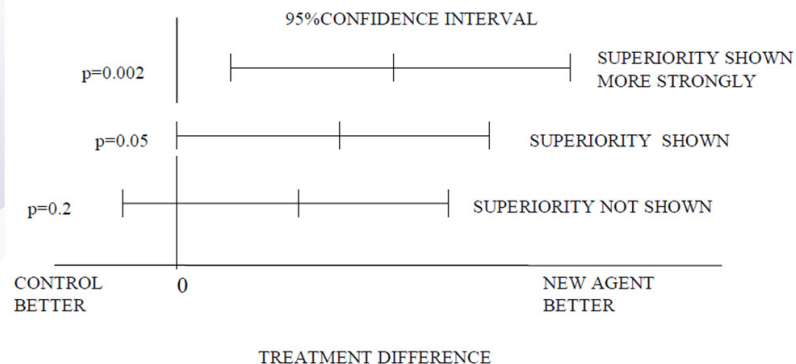


Figure 1: Relationship between significance tests and confidence intervals

TRIAL DI EQUIVALENZA

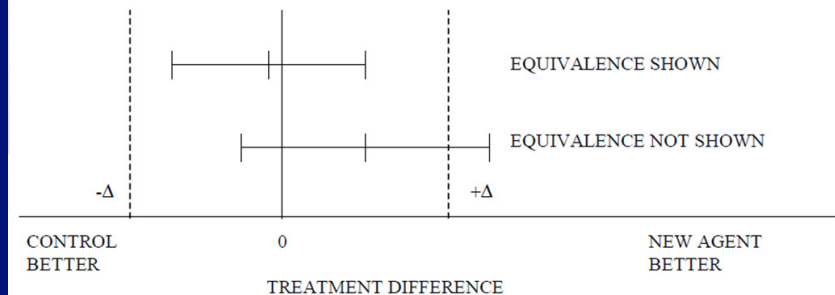


Figure 2: Confidence interval approach to analysis of equivalence trial.

TRIAL DI NON-INFERIORITÀ

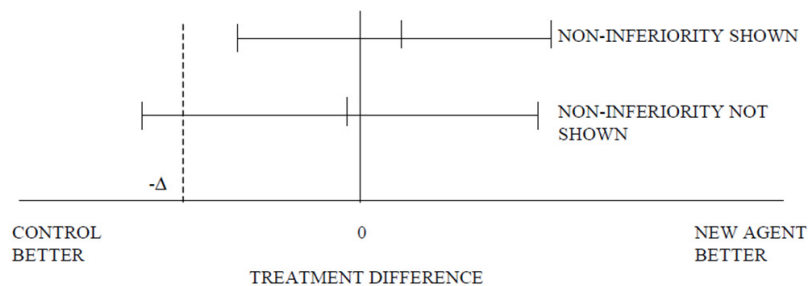


Figure 3: Confidence interval approach to analysis of non-inferiority trial

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

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 anormalità 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

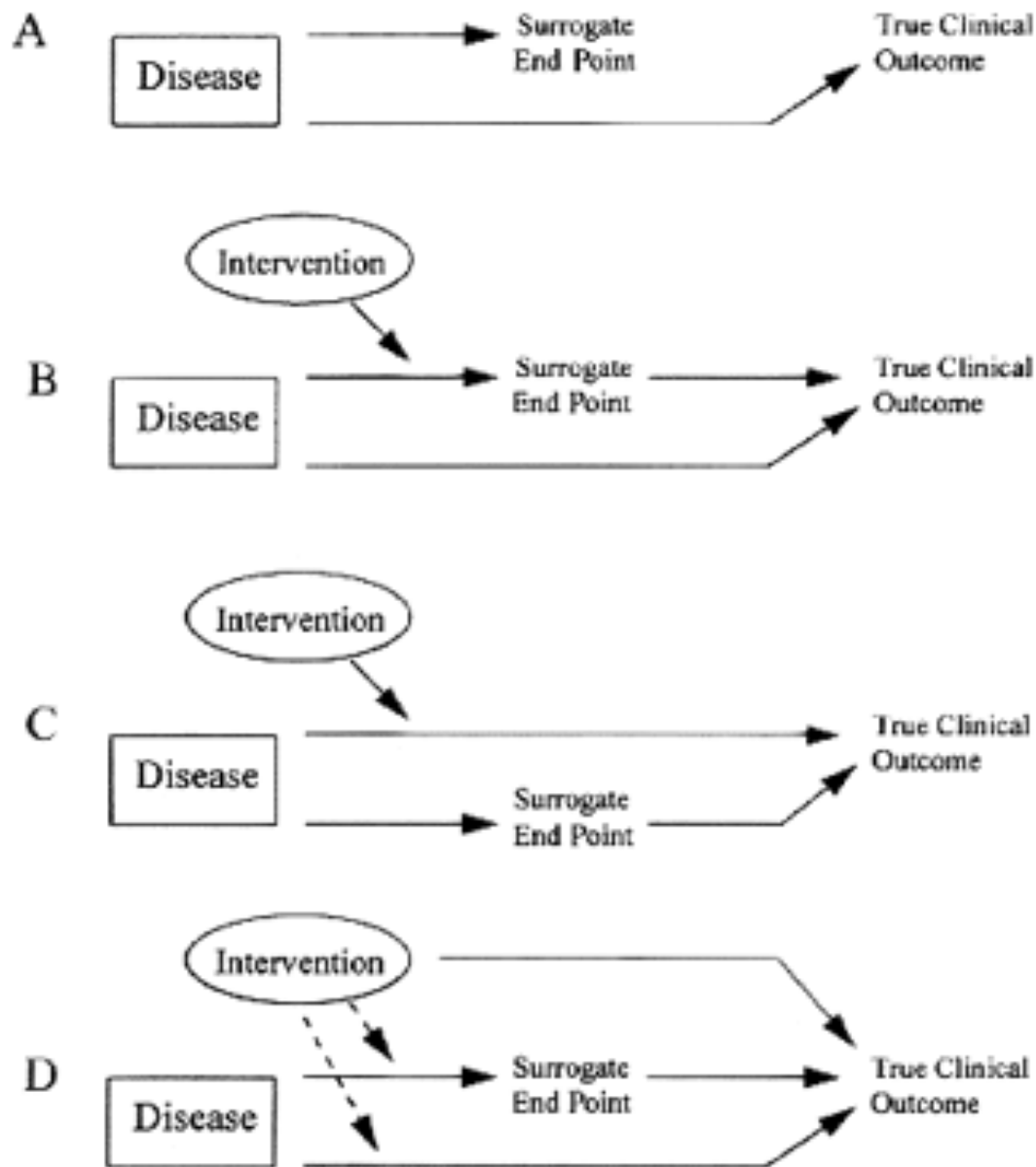



Figure 1. Reasons for failure of surrogate end points.

- 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]

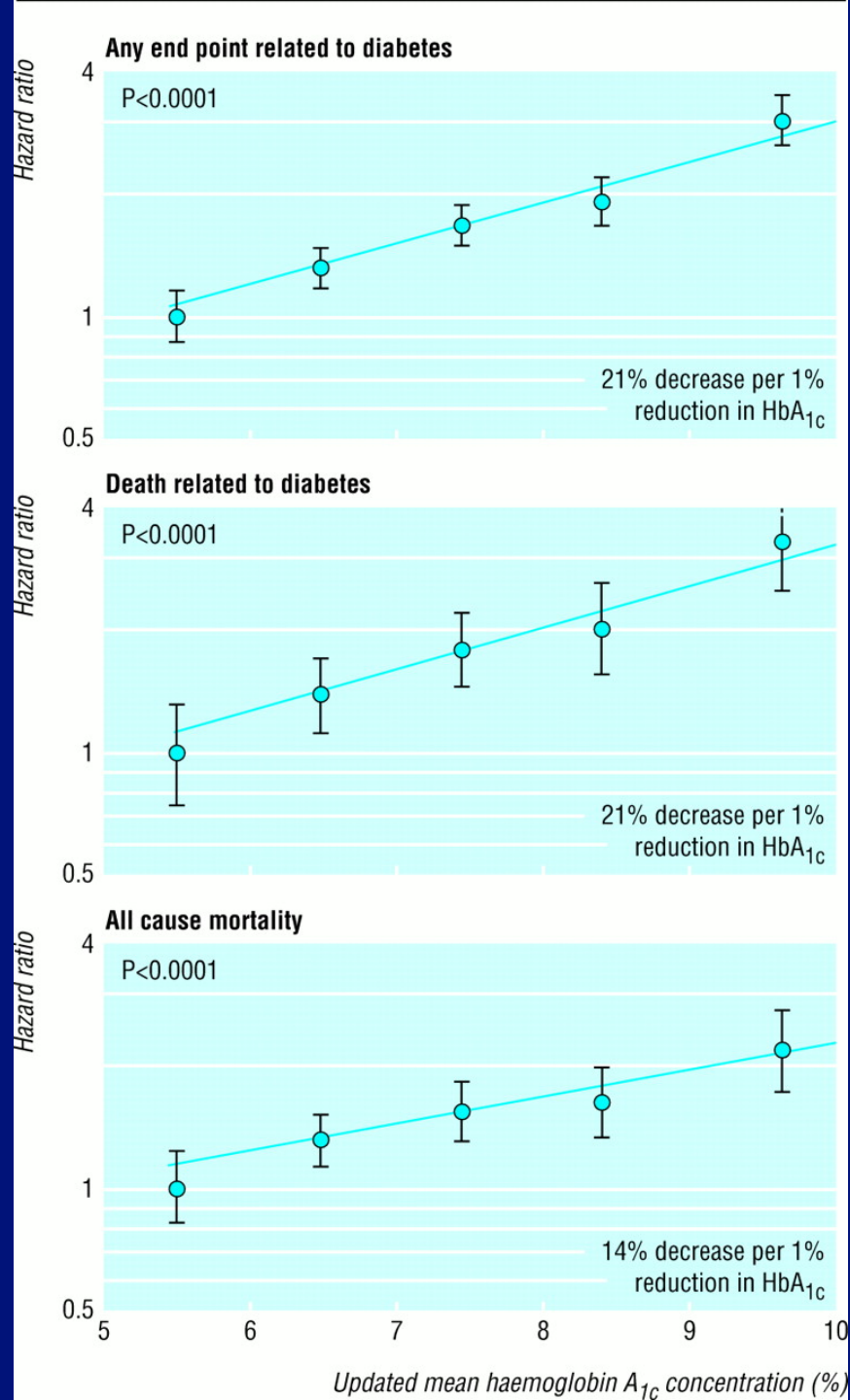
End-point surrogati

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

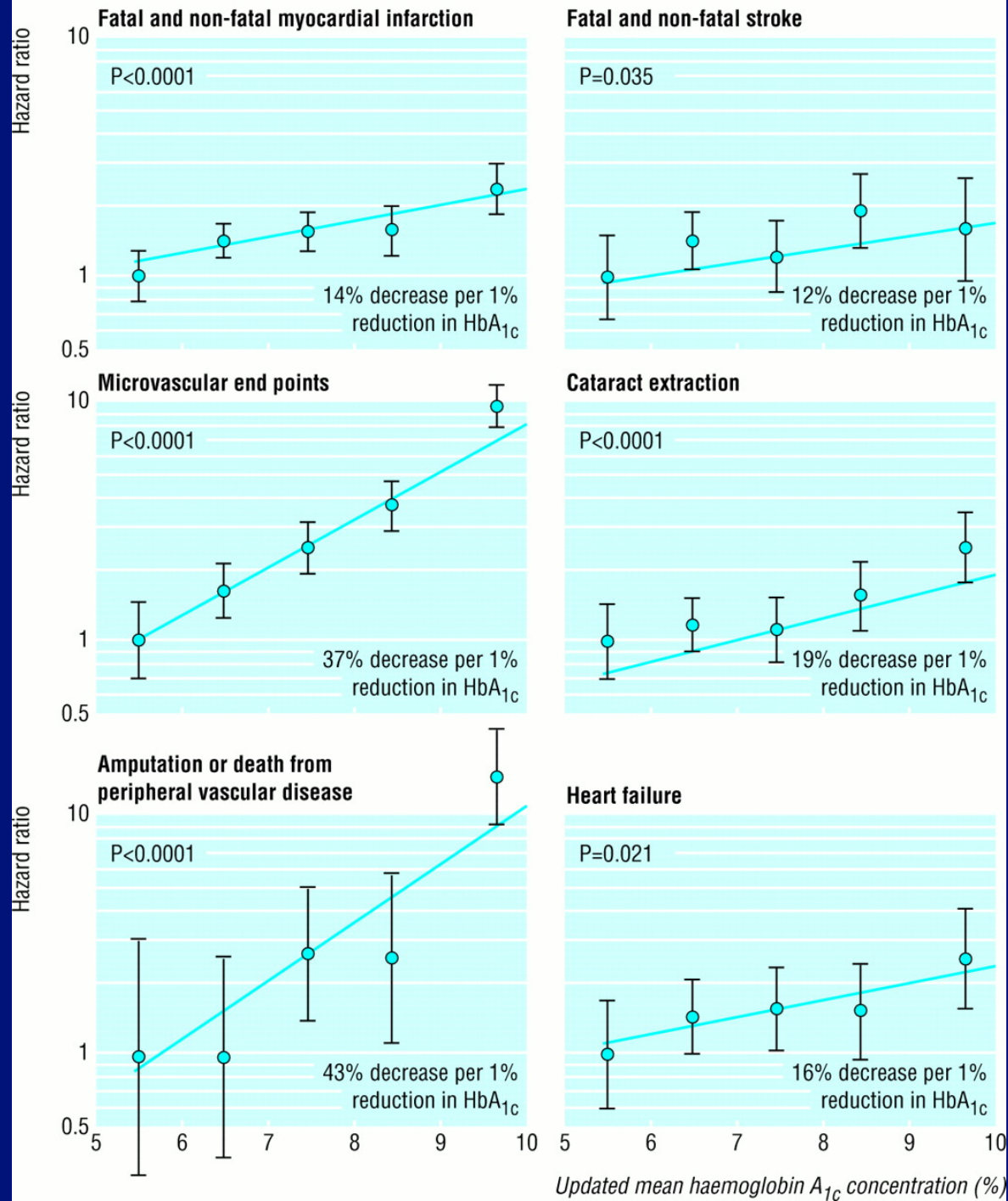
Nei trial di fase III gli end-point surrogati non dovrebbero mai sostituire i veri esiti clinici, tranne in quei rari casi in cui la loro validità è stata già rigorosamente stabilita.

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 + rivascolarizzazione 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.

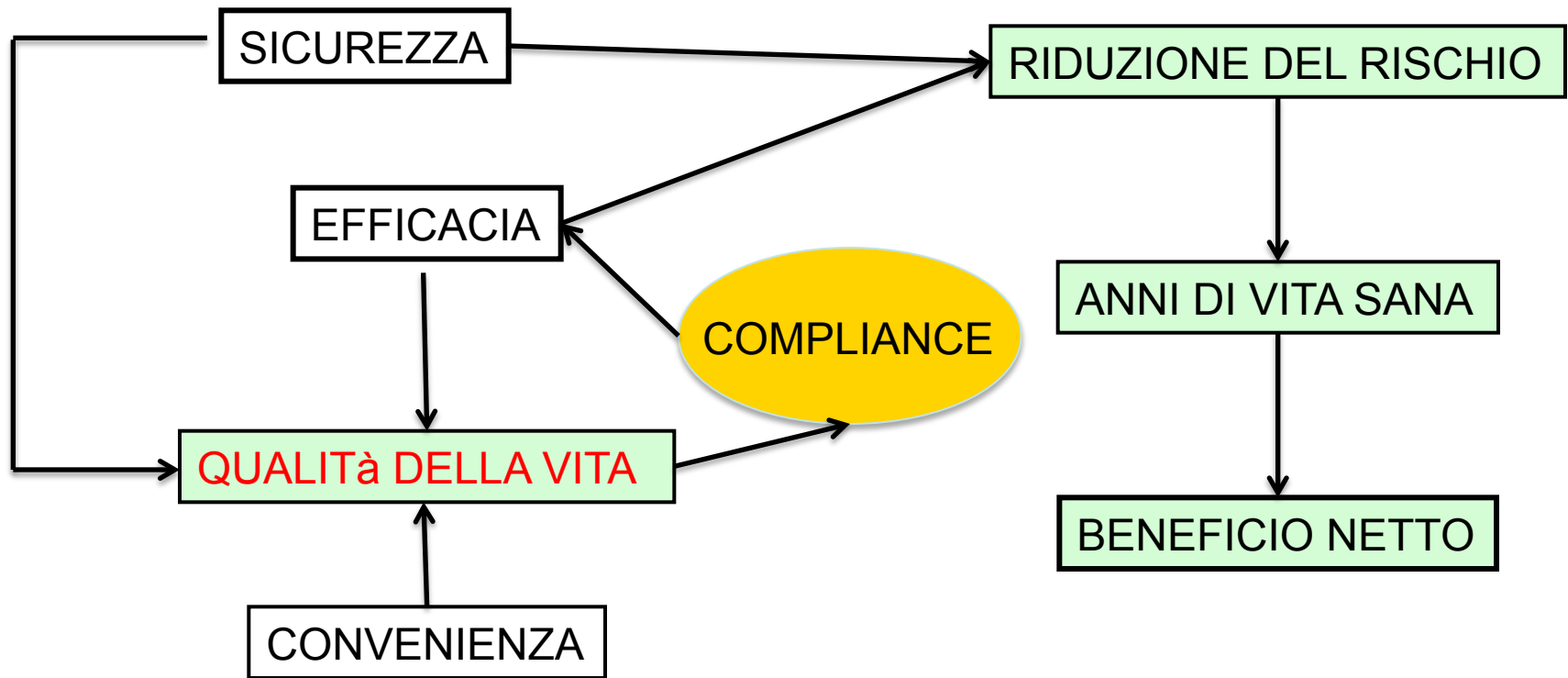
Valutazione degli end-points:

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)

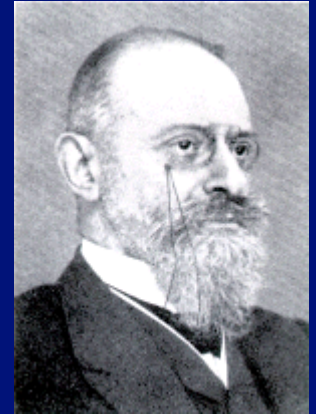
Studio americano su 824 maschi ipertesi

- ✓ 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

Sperimentazione clinica ed etica: un dibattito che nasce nel '800

1892 Il dottor Neisser inietta a prostitute inconsapevoli del siero di pazienti affetti da sifilide, infettandole

29 dicembre del 1900: circolare del Ministero degli affari sociali, educazione e medicina della Prussia che vieta la sperimentazione senza consenso



Albert Neisser (1855-1916)

Ai primi del '900 il medico russo Smidovich pubblica *The confessions of a physician* dove ricostruisce le pratiche cliniche in tutto il mondo e in vari settori della ricerca, mettendo in luce i notevoli problemi etici esistenti

In Italia nel 1871 il *Monitore dei Tribunali* si interroga, in un editoriale, sugli aspetti etici e giuridici delle sperimentazioni farmacologiche

Le tragedie della sperimentazione non etica



Dr. Joseph Mengele (1911-?)

La sperimentazione umana nei
lager nazisti e giapponesi



Josef Mengele fu il dottor-morte, colui che oggi è meglio conosciuto come "l'angelo della morte" o "l'angelo nero di Auschwitz, colui che sterminò migliaia di ebrei, utilizzandoli come cavie umane, in esperimenti indicibili, volti a ricercare il gene per la creazione di quella che, nel delirio nazista, doveva essere la pura razza ariana.

Le tragedie della sperimentazione non etica

Lo scandalo del "Tuskegee Syphilis Study"

Per quarant'anni (1932-1972), il servizio sanitario pubblico degli Stati Uniti ha condotto un esperimento su 399 agricoltori afroamericani malati di sifilide – per lo più analfabeti residenti di Tuskegee, una delle più povere contee dell'Alabama.

Non fu mai detto loro di che malattia stessero soffrendo, furono solamente informati che sarebbero stati curati per “problemi legati al sangue” (“bad blood”). Inoltre, i ricercatori non somministrarono loro alcun trattamento appropriato, al fine di osservare la “naturale evoluzione” della sifilide non trattata; la malattia venne così deliberatamente lasciata degenerare sino all'ultimo stadio. Anche quando fu scoperta la penicillina, nel 1940, questa venne loro negata.

Il servizio sanitario Usa difese il merito scientifico dell'esperimento, ma sui relativi effettivi benefici non fu mai fatta chiarezza. Il governo americano pose fine all'esperimento dopo che la vicenda comparve sulla stampa nel 1972, e successivamente assicurò agli uomini di Tuskegee il trattamento efficace per curare la sifilide. Il 16 maggio 1997 il presidente Clinton pose scuse formali agli ultimi otto sopravvissuti, definendo il programma “profondamente immorale e razzista” (NdT).

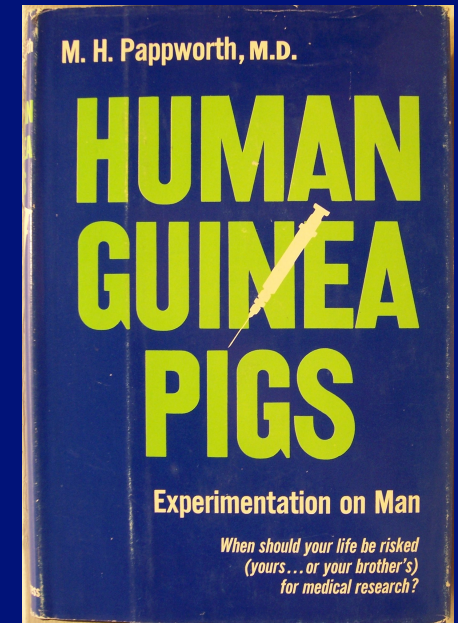
Le tragedie della sperimentazione non etica

Nel 1953 sempre negli USA viene autorizzata la sperimentazione degli effetti di armi chimiche, biologiche e atomiche su “volontari” (prigionieri comuni o militari)

LE DENUNCE

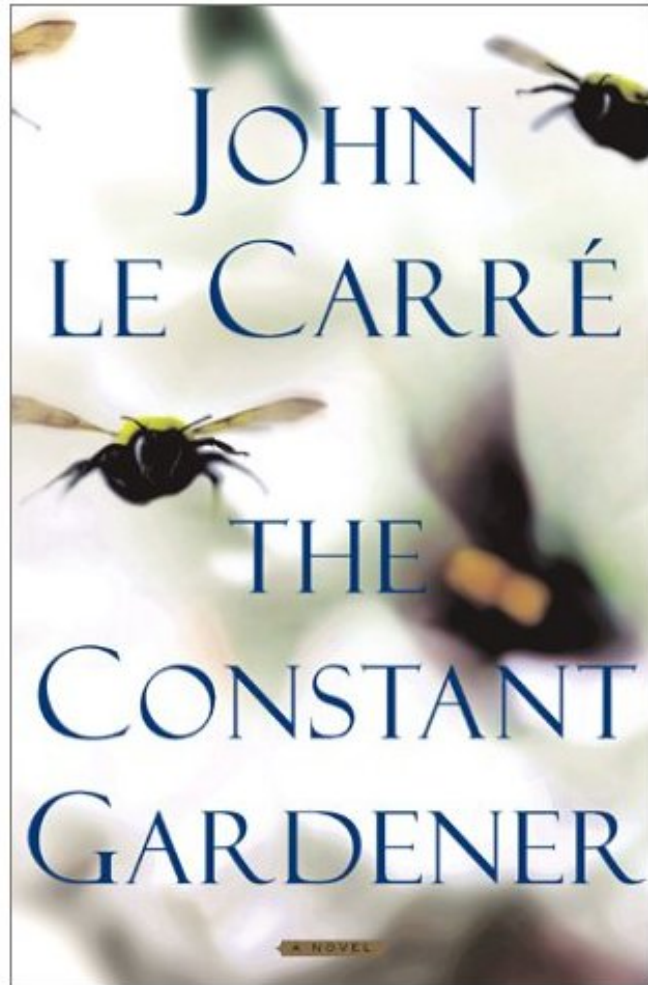
1965 – M.H. Pappworth “Human Guinea Pigs”

1966- Henry Beecher



Secondo una recente inchiesta negli USA dal 25 al 50% dei soggetti coinvolti negli studi clinici non sa a cosa ha dato il consenso, ne sa citare un possibile rischio o complicazione del trattamento cui ha aderito

Una brutta storia



La vicenda a cui si ispira il film è avvenuta nel 1996 in Nigeria.



Nella città di Kano, nord del Paese, era scoppiata un'epidemia di meningite. Nel momento peggiore si registravano fino a 120 nuovi casi al giorno. Moltissimi erano bambini.

Un'equipe di Medici senza frontiere (Msf) era arrivata per aiutare l'ospedale locale a far fronte alla situazione. Ai bambini veniva dato un antibiotico raccomandato dall'organizzazione mondiale della sanità per questi casi.

Ma, ad un certo punto, un veloce jet privato aveva scaricato a Kano un'equipe superattrezzata.

Erano i medici della Pfizer, grande casa farmaceutica americana, che, saputo quasi per caso dell'epidemia, si erano precipitati con un nuovo prodotto, il Trovan.

I medici della Pfizer sapevano di averlo provato, fino a quel momento, su un solo bambino. Il dottor Juan Walterspiel, esperto di malattie infantili della Pfizer, peraltro, era fortemente contrario agli esperimenti sui bambini a Kano e lo aveva anche scritto in una lettera alla società. Che lo licenziò.

I medici si installarono nell'ospedale di Kano, indistinguibili - per la gente - da quelli di Msf. Scelsero 200 bambini. Secondo la Pfizer chiesero ad un'infermiera di spiegare, nella lingua locale, che si trattava di una sperimentazione. E, poiché si trattava di persone analfabete - dicono - il consenso venne dato oralmente. Un genitore affermò poi di aver creduto che i medici fossero di Msf e di aver scoperto solo successivamente, controllando la documentazione, che si trattava di un test.

La lettera di approvazione della sperimentazione del comitato etico dell'ospedale sarebbe stata scritta solo un anno dopo i fatti. Dettagli. Per l'esperimento era necessario il gruppo di controllo. A cui veniva dato l'antibiotico classico. Ma, affermano i genitori di trenta bambini che hanno fatto causa alla Pfizer, a questi fu dato un dosaggio più basso. Per dimostrare che il Trovan era più efficace. Ci sono stati undici morti in quell'esperimento. Sei trattati col Trovan e cinque del gruppo di controllo.

Ultimo dettaglio: il Trovan fu approvato nel 1997 dalla Food and Drug Administration, massima autorità americana in materia di controllo dei farmaci. Ma il suo uso venne poi fortemente ristretto nel 1999, dopo che una serie di morti per complicanze epatiche furono fatte risalire al Trovan.

In Europa il Trovan non è mai entrato in commercio.