



RCT: caratteristiche e classificazione

Maria Cecilia Giron

Dipartimento di Scienze del Farmaco

Edificio di Farmacologia

Email: cecilia.giron@unipd.it

Tel. 049-8275091



MISURATORI DI OUTCOME

Si intendono quelle variabili che segnano il decorso di una malattia e sulle quali sono verificati gli effetti di un intervento terapeutico (“end-point”)



CARATTERISTICHE DEI MISURATORI DI OUTCOME

- ✓ Eventi **misurabili**
- ✓ Eventi oggettivabili
- ✓ Eventi con **probabilità di occorrenza** nel corso del periodo di osservazione



INDICATORI PROGNOSTICI

- ✓ Sono per definizione **variabili** che **influenzano** la storia naturale della **malattia**
- ✓ Nei trial terapeutici devono essere **debitamente controllati** poiché possono influenzare (in senso positivo o negativo) gli effetti del trattamento
- ✓ Nel protocollo dello studio deve essere precisato **come sono controllati** i fattori prognostici



END-POINT

- ✓ Gli esiti (“end-point”) sono le **unità di misura dell’efficacia terapeutica**
- ✓ Devono essere, ove possibile, frutto di osservazioni accurate (rispondenti al vero) e riproducibili (confermabili da osservatori diversi)
- ✓ L’esigenza di ottenere osservazioni accurate e riproducibili giustifica l’uso di end-point “**hard**” (oggettivi, ad es. riduzione di un tumore) piuttosto che “**soft**” (soggettivi, ad es. qualità di vita)
- ✓ Si dividono in “**primari**” (la misura principale dell’efficacia terapeutica) e “**secondari**”



END-POINT

- ✓ Esistono gli **end-point binari**, che definiscono se un evento è avvenuto oppure non (per es. la scomparsa o comparsa dei sintomi). Non riguardano la grandezza di un effetto ma di solito sono identificati con risposte SI/NO.
- ✓ Esistono gli **end-point continui** (per es. variazioni di pressione o mesi di sopravvivenza)



- ✓ Corrispondenza con l'obiettivo scientifico del trial
- ✓ Identificare i “**responder**” al trattamento
- ✓ Modalità di valutazione accurata e libera da bias
- ✓ Elevata probabilità di occorrenza nei tempi di durata del trial



- ✓ Indicatori non clinici o obiettivi minori che **sostituiscono** i rilevatori clinici di efficacia terapeutica
- ✓ Sostituiscono gli end-point clinici quando questi siano inaccessibili per tempi e/o costi eccessivi o per difficoltà di misurazione
- ✓ A differenza degli end-point clinici (che valutano il beneficio terapeutico), gli EPS misurano la **progressione o l'estensione** della malattia
- ✓ Devono produrre risultati consistenti con quelli dei misuratori clinici



- ✓ La pressione sanguigna è impiegata come EPS negli studi clinici perché è un fattore di rischio di eventi cardiovascolari (ad es. infarto o ictus) – anche se di per sé la pressione sanguigna non è la causa primaria.
- ✓ Altri esempi:
 - Riduce la colesterolemia e non necessariamente l'incidenza di infarto miocardico;
 - Riduce lo spessore delle placche coronariche e non l'incidenza di interventi di bypass aortocoronarici;
 - Riduce il tasso ematico della creatinina e non la necessità della dialisi;



- ✓ Giustificato dall'osservazione che anche trattamenti inefficaci possono essere accompagnati da miglioramenti dovuti a fluttuazioni casuali e all'aspettativa di un beneficio terapeutico
- ✓ E' più appropriato in studi di patologie autolimitantisi, lievi, prive di trattamento e/o di lunga durata
- ✓ **Non è eticamente appropriato in presenza di trattamenti efficaci**



- ✓ Prevede l'**inclusione** nell'analisi di **tutti i soggetti randomizzati, ivi inclusi coloro che hanno interrotto lo studio per qualsiasi motivo**
- ✓ Risponde alla necessità di evitare bias di selezione
- ✓ Riflette maggiormente quanto abitualmente effettuato nella pratica clinica



1. Validità interna
2. Rilevanza clinica
3. Applicabilità
4. Validità esterna



- ✓ Assegnazione randomizzata dei partecipanti utilizzando una “lista nascosta” (bias di assegnazione)
- ✓ Blinding (bias di accertamento dell’esito)
- ✓ Analisi dei dati secondo il principio dell’intention-to-treat (bias di violazione di protocollo).



Sinonimo: **significatività clinica**.

Nel critical appraisal corrisponde alla fase di analisi dei risultati e misura - oltre la significatività statistica - l'entità e la precisione dei benefici del trattamento.

Nei trial la rilevanza clinica è **influenzata dalle seguenti variabili**:

- ✓ **End-point misurato**: surrogato vs clinicamente rilevante.
- ✓ **Numero di pazienti da trattare per ottenere un beneficio**: Number needed to Treat (**NNT**).
- ✓ **Numero di pazienti da trattare per osservare un effetto avverso**: Number needed to Harm (**NNH**).
- ✓ **Precisione dei risultati** di **NNT/NNH** espressa dai limiti di confidenza (95% CIs).



Sinonimi: **validità esterna, generalizzabilità**

E' il grado con cui i risultati dello studio possono essere applicati al proprio contesto assistenziale e, nello specifico, al paziente individuale.

- ✓ In tutti i disegni di studio l'applicabilità è condizionata da tre variabili: Pazienti arruolati nello studio, secondo i criteri di inclusione e di esclusione previsti dal protocollo.
- ✓ Setting assistenziale in cui viene condotto lo studio: requisiti strutturali e organizzativi, tecnologie disponibili, livello di competenza professionale.
- ✓ Descrizione accurata e completa di procedure e modalità di erogazione degli interventi sanitari oggetto dello studio.



- ✓ Definita anche consistenza, o riproducibilità, della ricerca, si riferisce al fatto che i risultati di uno studio vengono confermati da altri
- ✓ Lo strumento ideale per verificare la validità esterna della ricerca è rappresentato dalle revisioni sistematiche con meta-analisi di più studi.
- ✓ Attenzione! Il bias di pubblicazione, oltre a sovrastimare l'efficacia dei trattamenti, influenza la validità esterna della ricerca

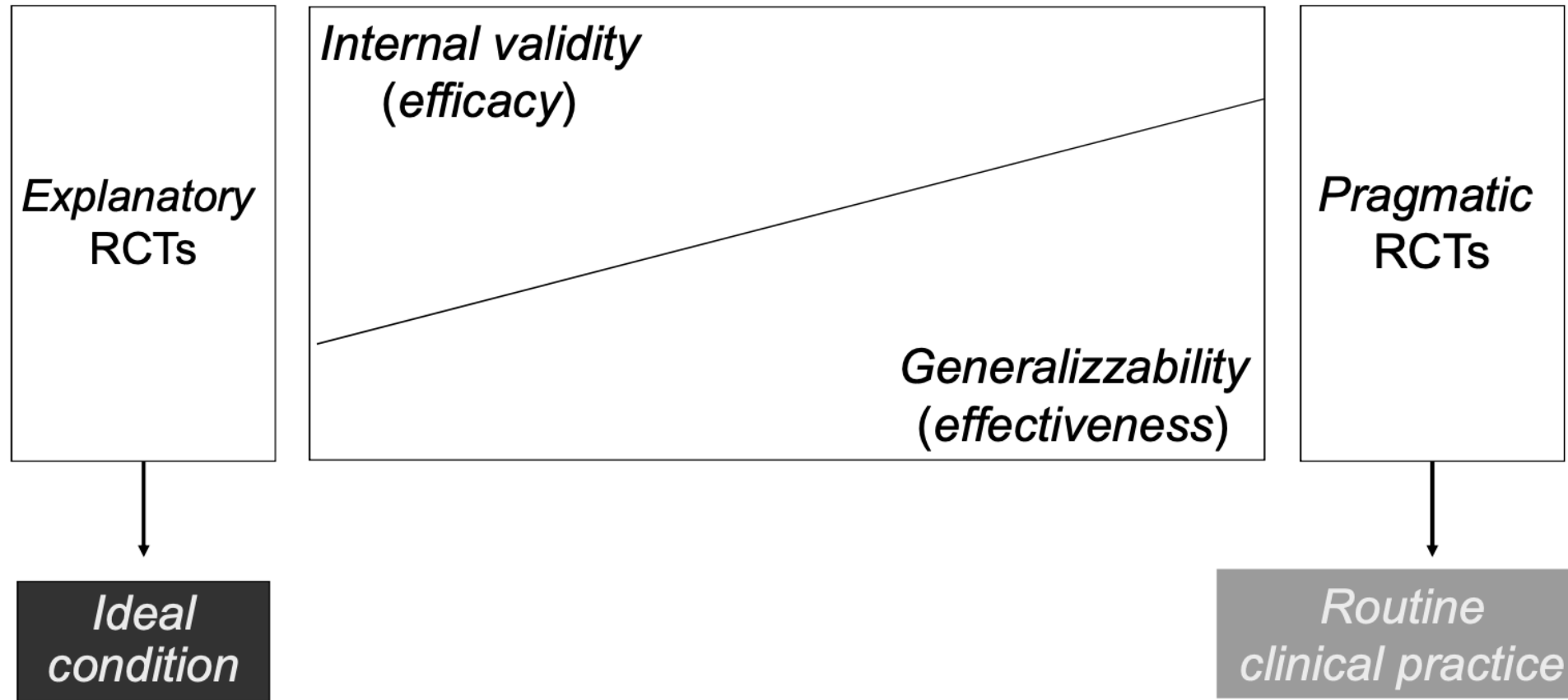


-
- ✓ **EXPLANATORY**: hanno lo scopo di valutare se un trattamento funziona indipendentemente da altre variabili

elevata validità interna

- ✓ **PRAGMATIC**: hanno lo scopo di valutare se un trattamento funziona in condizioni simili alla pratica clinica

elevata validità esterna



I trials pragmatici, rispetto a quelli esplicativi, aumentano l'applicabilità clinica



Sinonimo: **riproducibilità**.

- ✓ Documenta che i risultati di uno studio vengono confermati da studi simili
- ✓ Per tale ragione la consistenza è una **caratteristica esclusiva delle revisioni sistematiche con meta-analisi** che permette di apprezzare graficamente se i risultati dei vari studi sono simili o discordanti.
- ✓ Occorre tenere presente che il **bias di pubblicazione** (tendenza a non pubblicare gli studi con risultati negativi), oltre a **sovrastimare l'efficacia dei trattamenti**, aumenta artificialmente la consistenza della ricerca.



- ✓ **Bracci paralleli:** i pazienti ricevono un solo trattamento ed i gruppi a confronto sono trattati contemporaneamente
- ✓ **Cross-over:** ogni paziente è assegnato in tempi diversi al trattamento sperimentale e di confronto
- ✓ **Fattoriale:** i pazienti possono essere assegnati a più di una forma di trattamento
- ✓ **N of 1:** RCT condotti nel singolo paziente il quale è assegnato al trattamento sperimentale e di confronto in sequenze dettate dalla randomizzazione



Gruppi paralleli: ciascuno dei quali assume un trattamento diverso



Cross-over: ciascun gruppo riceve entrambi i trattamenti





- ❑ Il vantaggio di un disegno cross-over è **essenzialmente quello di consentire un campione più limitato**, in quanto si sfruttano maggiormente i pazienti arruolati e si diminuisce la variabilità (si confrontano nello stesso gruppo gli effetti del secondo trattamento rispetto al primo)
- ❑ Gli svantaggi sono l'applicabilità **solo a trattamenti cronici**, la possibilità che il primo trattamento influenzi il secondo (**effetto carry-over**), la complessità nella gestione e nell'analisi.
- ❑ Per evitare l'effetto carry-over sarebbe necessario un **periodo di wash-out** (cioè assenza di trattamento)

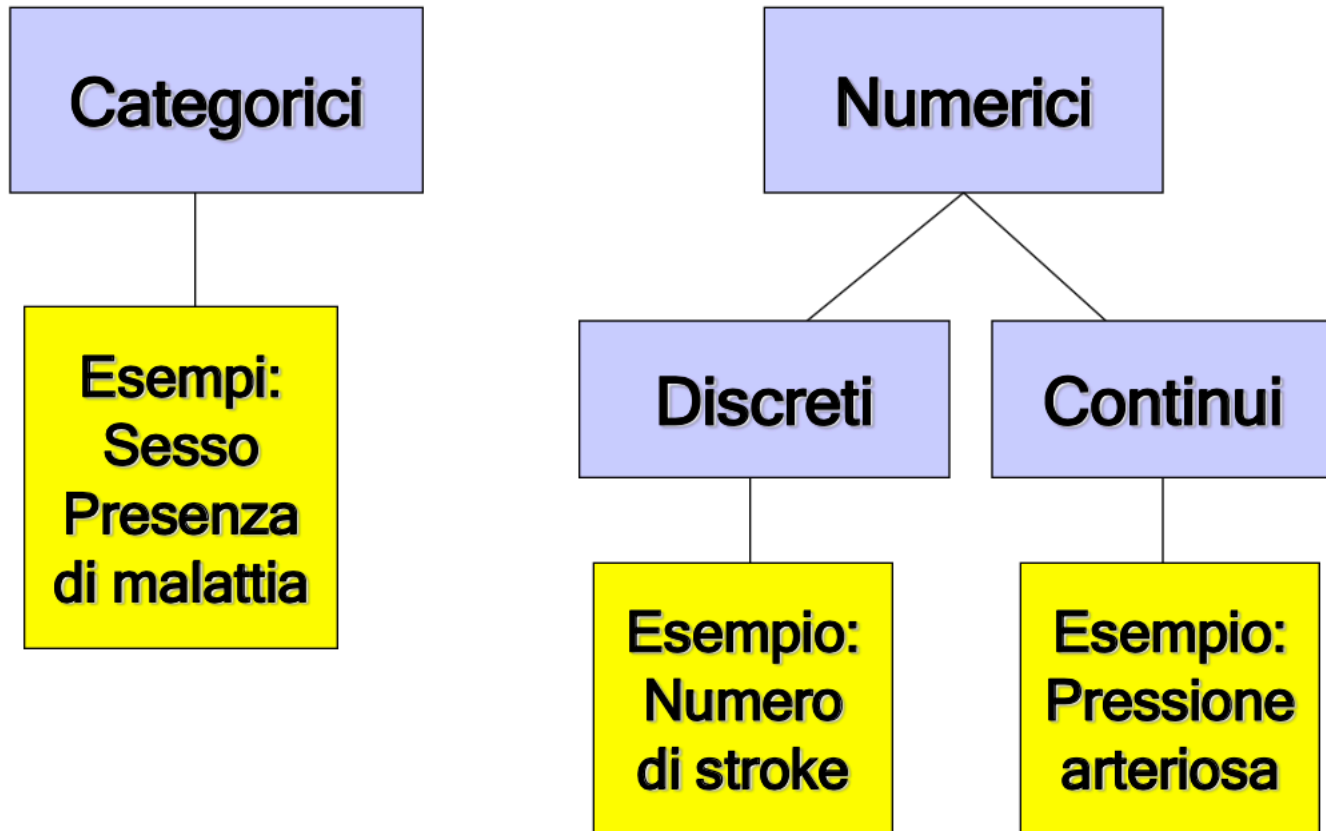
Criteri di Valutazione di un “Clinical Trial”



- ✓ Giustificazione biologica del trattamento
- ✓ Definizione della malattia in studio
- ✓ Criteri di selezione espliciti ed adeguati
- ✓ Definizione degli “end-point”
- ✓ Gruppo di controllo randomizzato
- ✓ Doppia cecità (ove possibile)
- ✓ Valutazione di esiti clinicamente rilevanti
- ✓ Bilanciamento per variabili prognostiche
- ✓ Analisi statistica corretta
- ✓ Adeguata potenza dello studio
- ✓ Significato clinico dei risultati

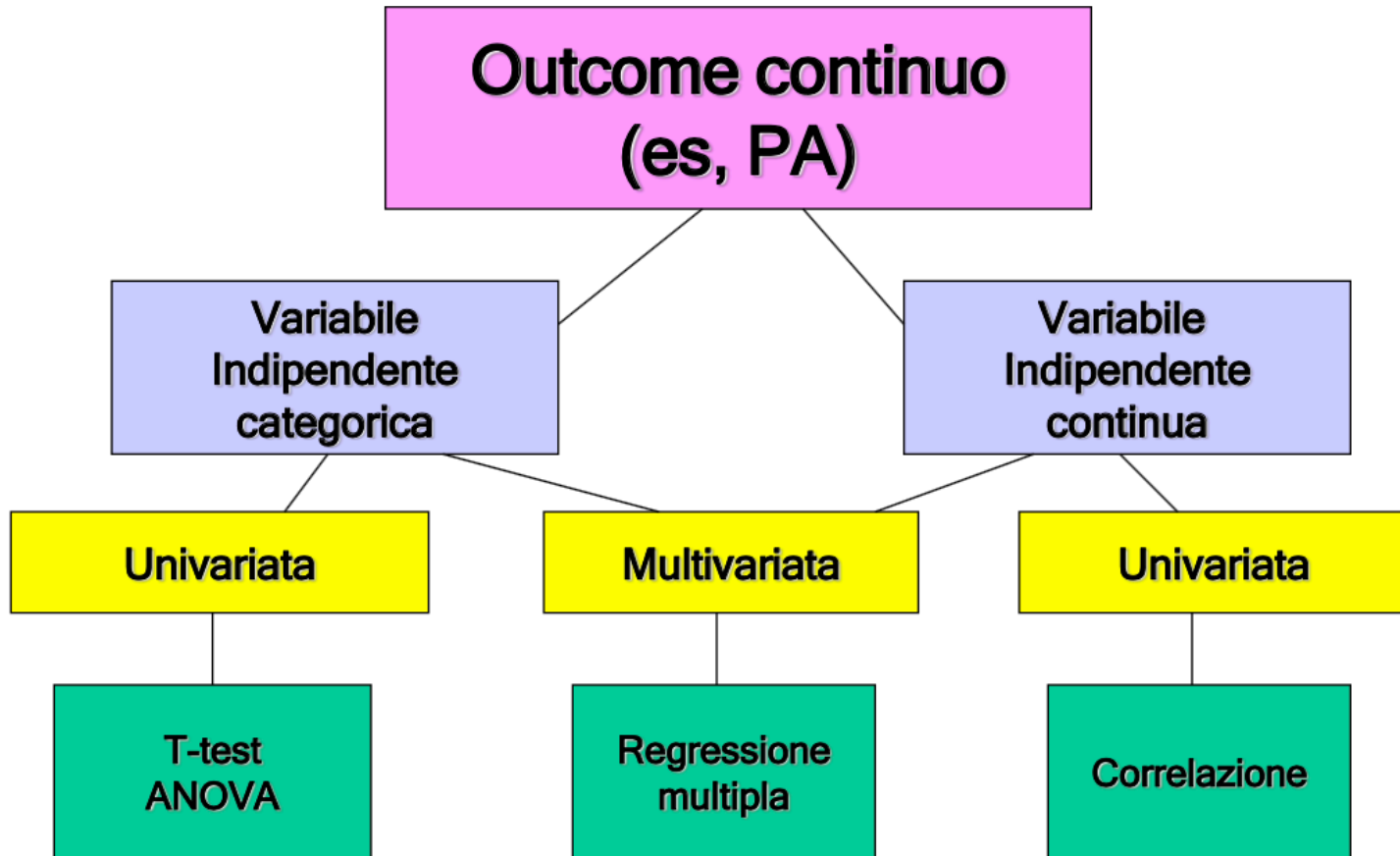


Tipologia di dati



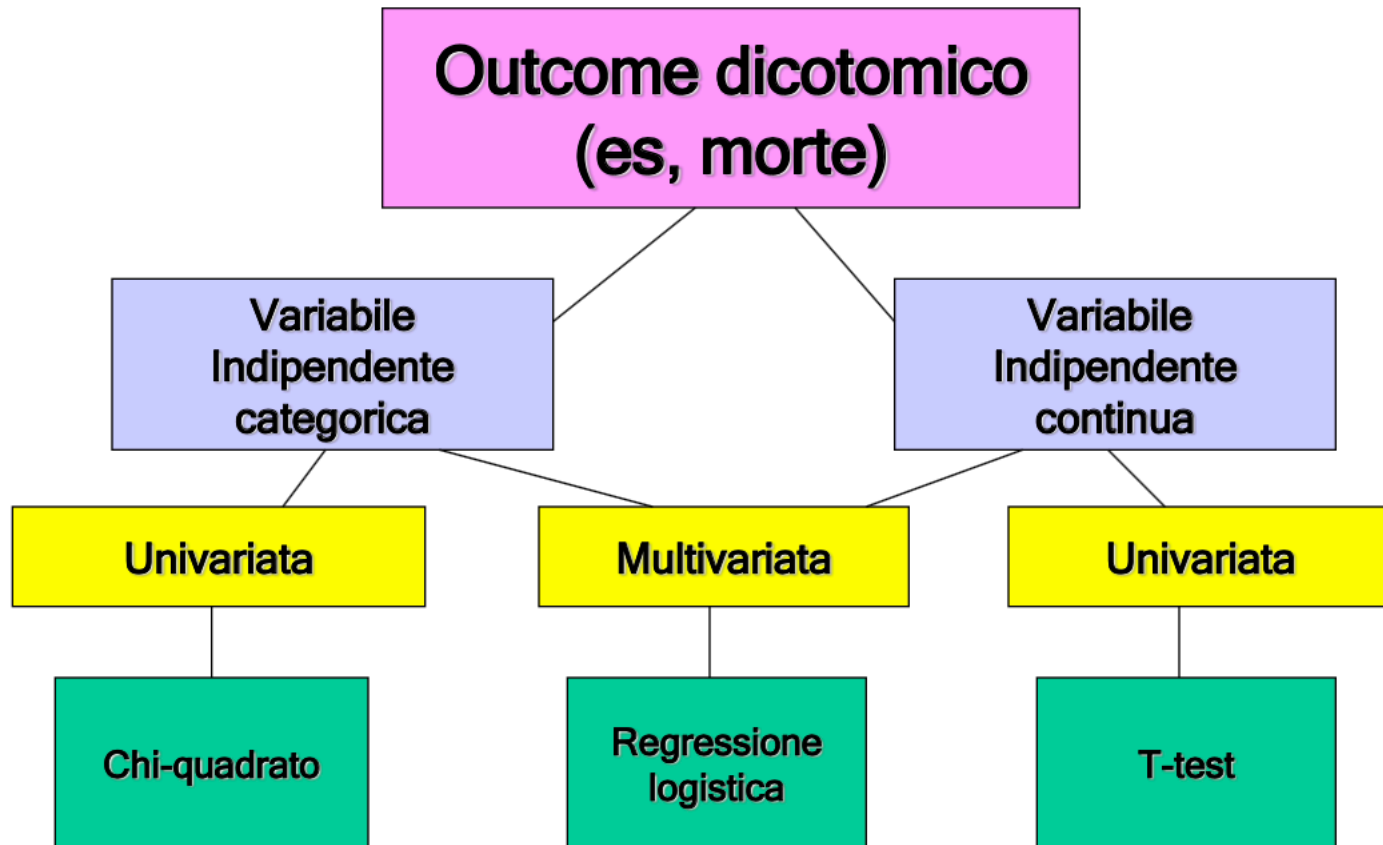


SCelta DEL TEST STATISTICO



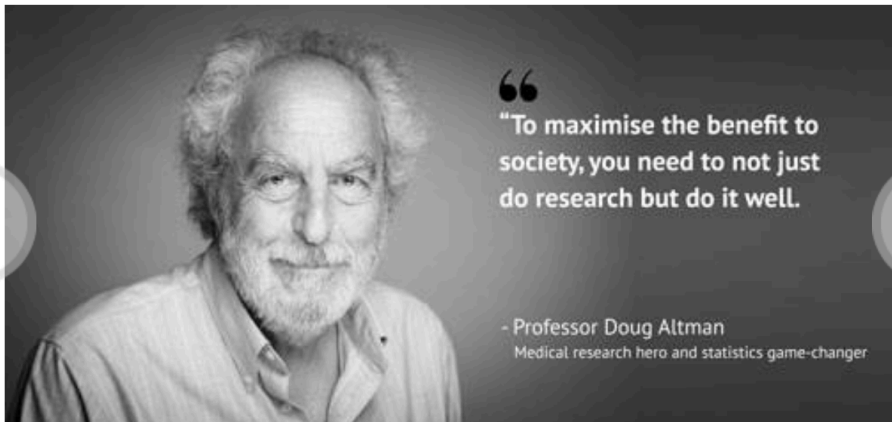
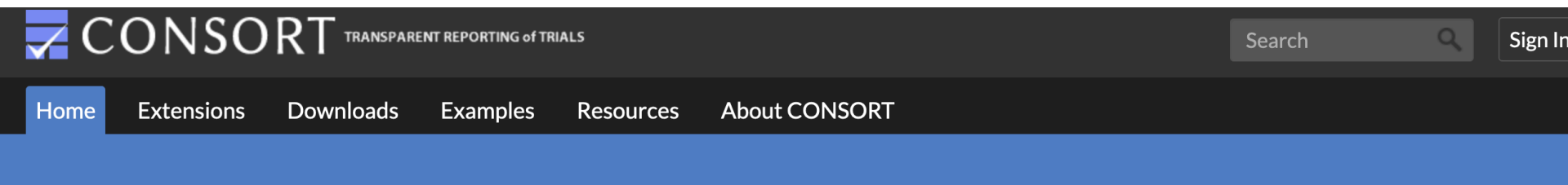


SCELTA DEL TEST STATISTICO









- ✓ CONSORT (Consolidation of the Standards of Reporting Trials)
- ✓ 21 item



Welcome to the CONSORT Website

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.

CONSORT 2010 Key Documents

-  [CONSORT 2010 Checklist](#)
-  [CONSORT 2010 Flow Diagram](#)
-  [CONSORT 2010 Statement](#)
-  [CONSORT 2010 Explanation and Elaboration Document](#)