

GIMBE[®]
Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze
Evidence-Based Medicine Italian Group

Workshop
Evidence-based Medicine
Le opportunità di un linguaggio comune 2^a ed.

Como, 21-22 maggio 2004

Sezione di Como

Workshop Metodologico

**Valutare prove di efficacia
e i rischi dei trattamenti.
Le regole dell'EBM**

Antonino Cartabellotta

GIMBE[®] © 1996-2004

Assessing the quality of research
Paul Glasziou, Jan Vandenbroucke, Iain Chalmers

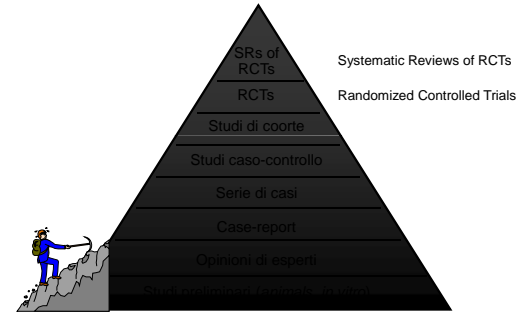
Inflexible use of evidence hierarchies confuses practitioners and irritates researchers. So how can we improve the way we assess research?



GIMBE[®] © 1996-2004

Glasziou P, et al. *BMJ* 2004

La "piramide" delle evidenze: EFFICACY



SRs of RCTs Systematic Reviews of RCTs
RCTs Randomized Controlled Trials
Studi di coorte
Studi caso-controllo
Serie di casi
Case-report
Opinioni di esperti

GIMBE[®] © 1996-2004

Strumenti per valutare l'efficacia dei trattamenti

- 1. Presupposti fisiopatologici e/o farmacologici**
2. Trials non controllati (NCCTs)
3. Trials controllati non randomizzati (CCTs)
4. Trials controllati e randomizzati (RCTs)
5. Revisioni sistematiche

GIMBE[®] © 1996-2004

1. Presupposti fisiopatologici e/o farmacologici

- La maggioranza dei trattamenti in uso deriva da presupposti fisiopatologici e/o farmacologici
- Tali presupposti non sono una garanzia di efficacia clinica: infatti, la letteratura è costellata di esempi di trattamenti introdotti nella pratica clinica perché esistevano presupposti fisiopatologici/farmacologici convincenti che poi si sono rivelati inefficaci o addirittura dannosi.

GIMBE[®] © 1996-2004

1. Presupposti fisiopatologici e/o farmacologici

- Anastomosi porta-cava nella prevenzione secondaria dell'emorragia da varici esofagee
- By-pass intra-extracranico
- Antiaritmici nel post infarto
- Ibopamina nello scompenso cardiaco
- Steroidi nel trauma cranico
- Aprotinina nella pncreatite acuta
- Anticorpi monoclonali e antitrombina-III nella sepsi

GIMBE[®] © 1996-2004

1. Presupposti fisiopatologici e/o farmacologici

Pertanto, razionali basi fisiopatologiche e/o farmacologiche:

- Consentono di formulare ipotesi per la pianificazione di adeguate sperimentazioni cliniche.
- Rendono più credibili, se favorevoli, i risultati di una sperimentazione clinica.
- Non costituiscono prove su cui basare giudizi di efficacia clinica.

GIMBE® © 1996-2004

Strumenti per valutare l'efficacia dei trattamenti

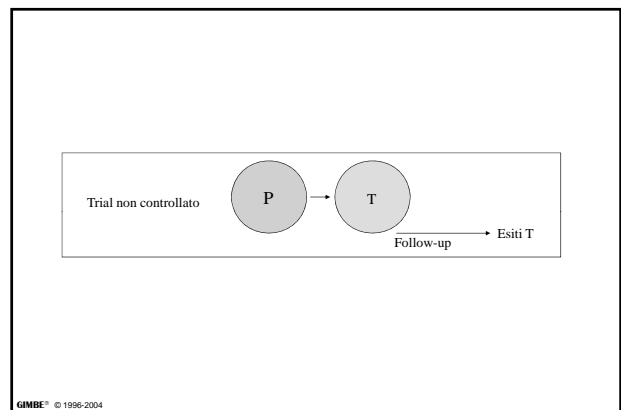
1. Presupposti fisiopatologici e/o farmacologici
- 2. Trials non controllati (NCCTs)**
3. Trials controllati non randomizzati (CCTs)
4. Trials controllati e randomizzati (RCTs)
5. Revisioni sistematiche

GIMBE® © 1996-2004

2. Trials non controllati (NCCTs)

- Nelle NCCTs il trattamento sperimentale viene assegnato a tutti i pazienti eleggibili consecutivamente osservati
- In assenza del gruppo di controllo, i benefici del trattamento sperimentale vengono misurati riportando i benefici assoluti del trattamento (ad es. il 98% dei pazienti con polmonite trattati con l'antibiotico X è guarito)

GIMBE® © 1996-2004



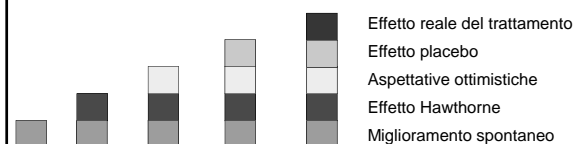
GIMBE® © 1996-2004

2. Trials non controllati (NCCTs)

- Le principali fonti di bias nelle NCCTs sono:
 - variabilità prognostica e di decorso delle malattie
 - effetto placebo
 - aspettative ottimistiche del medico e del paziente

GIMBE® © 1996-2004

L'effetto totale del trattamento è la somma del miglioramento spontaneo, delle risposte aspecifiche e della risposta specifica



GIMBE® © 1996-2004

2. Trials non controllati (NCCTs)

- Le NCCTs, in una certa epoca storica, hanno prodotto evidenze inconfutabili per trattamenti di drammatica efficacia in condizioni ad esito invariabilmente fatale/sfavorevole:
 - insulina nel coma diabetico
 - penicillina nella polmonite pneumococcica (o nella endocardite batterica)
 - vitamina B12 nell'anemia perniciosa
 - appendicectomia nell'appendicite acuta
- Oggi: alcuni trapianti d'organo (di fegato nell'epatite acuta fulminante), defibrillazione nella fibrillazione ventricolare

GIMBE® © 1996-2004

2. Trials non controllati (NCCTs)

Il ruolo delle NCCTs oggi è limitato a:

1. Malattie rare
2. Studi di fase II
3. Quando sussistono tutte le condizioni seguenti:
 - malattia ad esito sfavorevole/fatale
 - drammatica efficacia del trattamento
 - effetti sfavorevoli accettabili
 - assenza di trattamenti alternativi
 - presupposti fisiopatologici convincenti

GIMBE® © 1996-2004

Strumenti per valutare l'efficacia dei trattamenti

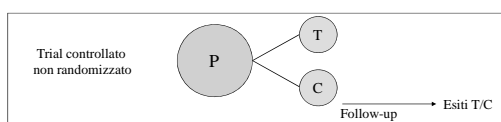
1. Presupposti fisiopatologici e/o farmacologici
2. Trials non controllati (NCCTs)
- 3. Trials controllati non randomizzati (CCTs)**
4. Trials controllati e randomizzati (RCTs)
5. Revisioni sistematiche

GIMBE® © 1996-2004

3. Trials controllati non randomizzati (CCTs)

- Sono caratterizzate dalla presenza di un gruppo di pazienti di controllo, i cui esiti vengono confrontati con quelli del gruppo dei pazienti trattati
- L'assegnazione dei pazienti all'uno o all'altro gruppo avviene con una delle seguenti procedure:
 - CCTs con controlli paralleli (contemporanei)
 - CCTs con controlli storici
 - CCTs con controlli da banche dati

GIMBE® © 1996-2004



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

GIMBE® © 1996-2004

3. Trials controllati non randomizzati (CCTs)

- I limiti comuni a tutti i CCTs sono:
 - lo sbilanciamento dei fattori prognostici tra i due gruppi di pazienti
 - la tendenza ad assegnare al trattamento sperimentale i pazienti a prognosi più favorevole
 - la sovrastima dell'efficacia del trattamento sperimentale, accentuata nelle CCTs con controlli storici dal miglioramento delle condizioni assistenziali
- Per tali ragioni le CCTs, non dovrebbero più occupare alcun ruolo nella moderna ricerca clinica (Consort Statement II)

GIMBE® © 1996-2004

Strumenti per valutare l'efficacia dei trattamenti

1. Presupposti fisiopatologici e/o farmacologici
2. Trials non controllati (NCCTs)
3. Trials controllati non randomizzati (CCTs)
- 4. Trials controllati e randomizzati (RCTs)**
5. Revisioni sistematiche

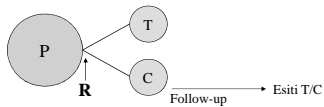
GIMBE® © 1996-2004

4. Trials controllati e randomizzati (RCTs)

- I RCTs rappresentano lo standard sperimentale per valutare l'efficacia dei trattamenti, grazie alla loro capacità di minimizzare i bias rispetto ad altri disegni sperimentali
- L'elemento che contraddistingue i RCTs è l'assegnazione casuale dei pazienti al trattamento da sperimentare o al trattamento di controllo, attraverso le procedure di randomizzazione.
- Questa assicura che tutti i fattori prognostici - sia noti che non conosciuti - vengono equamente distribuiti nei due gruppi di pazienti, tra i quali l'unica differenza risulta essere l'intervento terapeutico in studio

GIMBE® © 1996-2004

Trial controllato e randomizzato



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

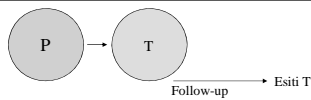
GIMBE® © 1996-2004

4. Trials controllati e randomizzati (RCTs)

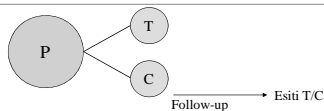
- Se lo studio è condotto ed analizzato in maniera adeguata, l'eventuale differenza di esiti tra i due gruppi può essere attribuita all'effetto del trattamento in studio.
- Esistono alcune condizioni per cui i RCTs non costituiscono il miglior disegno sperimentale:
 - storia naturale delle malattie → studi di coorte
 - eziologia, fattori di rischio → studi di coorte, studi caso-controllo
 - accuratezza diagnostica → studi trasversali

GIMBE® © 1996-2004

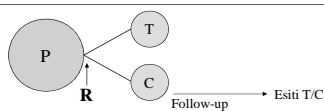
Trial non controllato



Trial controllato non randomizzato



Trial controllato e randomizzato



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

GIMBE® © 1996-2004

Bias e strumenti di correzione nei trial clinici

- | | | |
|---------------------------------------|---|-----------------------------|
| B. di assegnazione | → | Randomizzazione |
| B. di accertamento | → | Cecità |
| B. di violazione di protocollo | → | Intention-to-treat analysis |

GIMBE® © 1996-2004

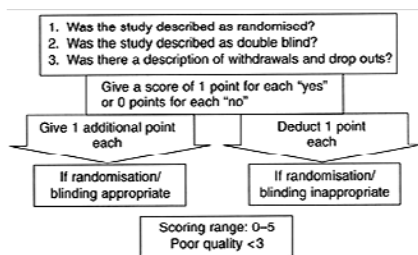
Bias di violazione di protocollo

- Lost to follow-up (persi al follow up)
- Withdrawal (sospendono il trattamento)
- Crossover (passano all'altro gruppo)

Principi dell'analisi per intention-to-treat

- Tutti i pazienti randomizzati devono essere inclusi nell'analisi alla fine dello studio (inclusi i persi al follow-up e quelli che hanno sospeso il trattamento)
- Ciascun paziente deve essere analizzato nel gruppo originale di randomizzazione (anche se ha effettuato il cross-over)

Jadad score



Classificazione end-points clinici

- End-points surrogati
 - validati
 - non validati
- End-points clinicamente rilevanti

End point surrogati vs clinicamente rilevanti

Lowering lipid drugs	S= Levels of cholesterol, ∅ coronary arteries H= Mortality, CHD
Prevention of NSAIDs gastropathy	S= Endoscopic peptic ulcer H= Symptomatic peptic ulcers
Prevention of osteoporosis	S= Increased bone density H= Decreased fracture rate

End point surrogati vs clinicamente rilevanti

Farmaco	End-point Surrogato	End-point rilevante	↑ Rischio trattati	RCT
Encaidine, flecainide	SI	NO	SI	CAST
Ibopamina	SI	NO	SI	PRIME II
Terapia sostitutiva ormonale	SI	NO	SI	HERS
Doxazosina	SI	NO	SI	ALLHAT
Losartan	SI	NO	?	ELITE II

Psaty BM, Weiss NS, Furberg CD, et al.

Surrogate end points, health outcomes, and the drug-approval process for the treatment of risk factors for cardiovascular disease

JAMA 1999;282:786-90

GIMBE® © 1996-2004

La costruzione delle prove di efficacia

- Diversi RCTs hanno documentato l'efficacia di farmaci nel prevenire mortalità ed eventi cardiovascolari non fatali
- Per i farmaci più recenti esistono, invece, solo prove di efficacia su end-point surrogati.
- All'interno della stessa classe terapeutica, i farmaci più innovativi, rispetto ai "capostipiti", hanno prove di efficacia "meno robuste" ed il loro utilizzo in larga scala può mettere in evidenza spiacevoli sorprese.

GIMBE® © 1996-2004

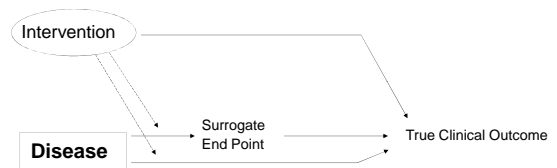
Kaplan NM

Should new drugs be used without outcome data? Implications of ALLHAT and ELITE II

Arch Intern Med 2001;161:511-12

GIMBE® © 1996-2004

Surrogate End Points in Clinical Trials Are We Being Misled?



Fleming T, et al. Ann Intern Med 1996

GIMBE® © 1996-2004

Il metodo di presentazione dei risultati

Medici, amministratori sanitari e pazienti sono più entusiasti nei confronti degli interventi terapeutici presentati con misure di efficacia relativa, che hanno la capacità di enfatizzarne l'efficacia.

Naylor CD, et al. Ann Intern Med 1992
Fornow L, et al. Ann J Med 1992
Bobbio M, et al. Lancet 1994
Bucher HC, et al. BMJ 1994
Fahy T, et al. BMJ 1995
Hux JE, et al. Med Decis Making 1995

GIMBE® © 1996-2004 GIMBE®

Misure di efficacia utilizzate dai trials

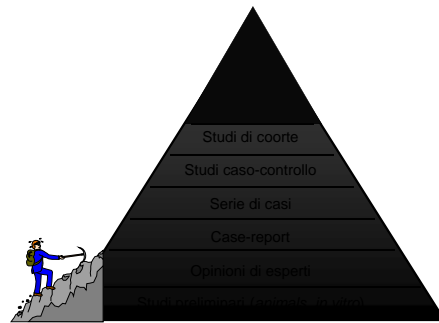
	Evento		Rischio di sviluppare l'evento
	Presente	Assente	
Trattati	A	B	$EER = A/(A+B)$
Controlli	C	D	$CER = C/(C+D)$

GIMBE® © 1996-2004 GIMBE®

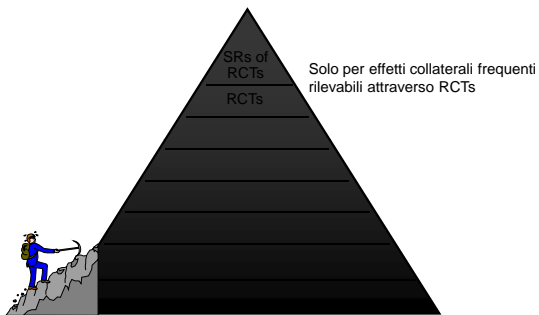
Rischio dell'evento nei trattati $EER = A/(A+B)$
 Rischio dell'evento nei controlli $CER = C/(C+D)$

- Rischio Relativo $RR = EER/CER$
- Riduzione del Rischio Relativo $RRR = (CER - EER)/CER \times 100$
- Odds Ratio $OR = (A/B)/(C/D)$
- Riduzione del Rischio Assoluto $RRA = CER - EER$
- Numero Necessario da Trattare $NNT = 1/(CER - EER)$

La "piramide" delle evidenze: HARM



La "piramide" delle evidenze: HARM



Derry S, Loke YK

Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis

BMJ 2000;321:1183-7

Attributes of Study Designs for DAE Research*

Variable	Study Design					
	Meta-analysis of RCTs	RCTs	Cohorts	Surveillance	Case Controls	Case Series
Association	Yes	Yes	Usually no	No	Usually no	No
Benefits relative to harms	Yes	Yes	No	No	No	No
Common/rare effects	Yes/yes	Yes/no	Yes/maybe	Yes/yes	Yes/yes	Yes/yes
Immediate/remote effects	Yes/no	Yes/no	Yes/maybe	Yes/no	Yes/yes	Yes/maybe
Frequency	Yes	Yes	Yes	Maybe	No	No

* Data adapted from Mulrow et al.¹² Data are given as answers to whether the variable is detected in each type of study. DAE indicates drug-related adverse event. RCT, randomized controlled trial.

Ross SD. *Arch Intern Med.* 2001

Ernst E, Pittler MH

Assessment of therapeutic safety in systematic reviews: literature review

BMJ 2001;323:546

Systematic reviews and meta-analyses of therapeutic interventions in Medline and the Cochrane Library. Values are numbers (percentages) of trials

Time period	Source	Efficacy or effectiveness	Safety	
			Safety Category A	Safety Category B
1966-70	Medline	0	0	0
	Cochrane Library	1	0	0
1971-75	Medline	0	0	0
	Cochrane Library	0	0	0
1976-80	Medline	1	0	1 (100)
	Cochrane Library	2	0	0
1981-85	Medline	11	0	0
	Cochrane Library	12	0	0
1986-90	Medline	103	10 (10)	5 (5)
	Cochrane Library	71	8 (11)	5 (4)
1991-95	Medline	431	60 (14)	19 (4)
	Cochrane Library	406	61 (15)	12 (3)
1996-December 2000	Medline	1006	239 (29)	41 (4)
	Cochrane Library	1462	398 (27)	54 (4)

Category A actually included safety as a secondary outcome measure. Category B actually included safety as a primary focus.

Conclusioni

- Gli strumenti metodologici forniti dalla EBM devono ormai costituire patrimonio culturale per tutti gli operatori sanitari
- Le banche dati "pre-digested" – Cochrane Library, Best Evidence, Clinical Evidence – sono di straordinaria utilità per ricercare informazioni sulle prove di efficacia dei trattamenti, ma hanno un ruolo modesto per le informazioni che riguardano la loro sicurezza.
- Per ricercare tali informazioni, oltre a MEDLINE, è fondamentale conoscere le agenzie e bollettini di farmacovigilanza internazionali, ed altri siti web (not EBM-related)