

**GIMBE**<sup>®</sup>

Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze

Evidence-Based Medicine Italian Group

*Workshop*

# Evidence-based Medicine

Le opportunità di un linguaggio comune 2<sup>a</sup> 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

# Assessing the quality of research

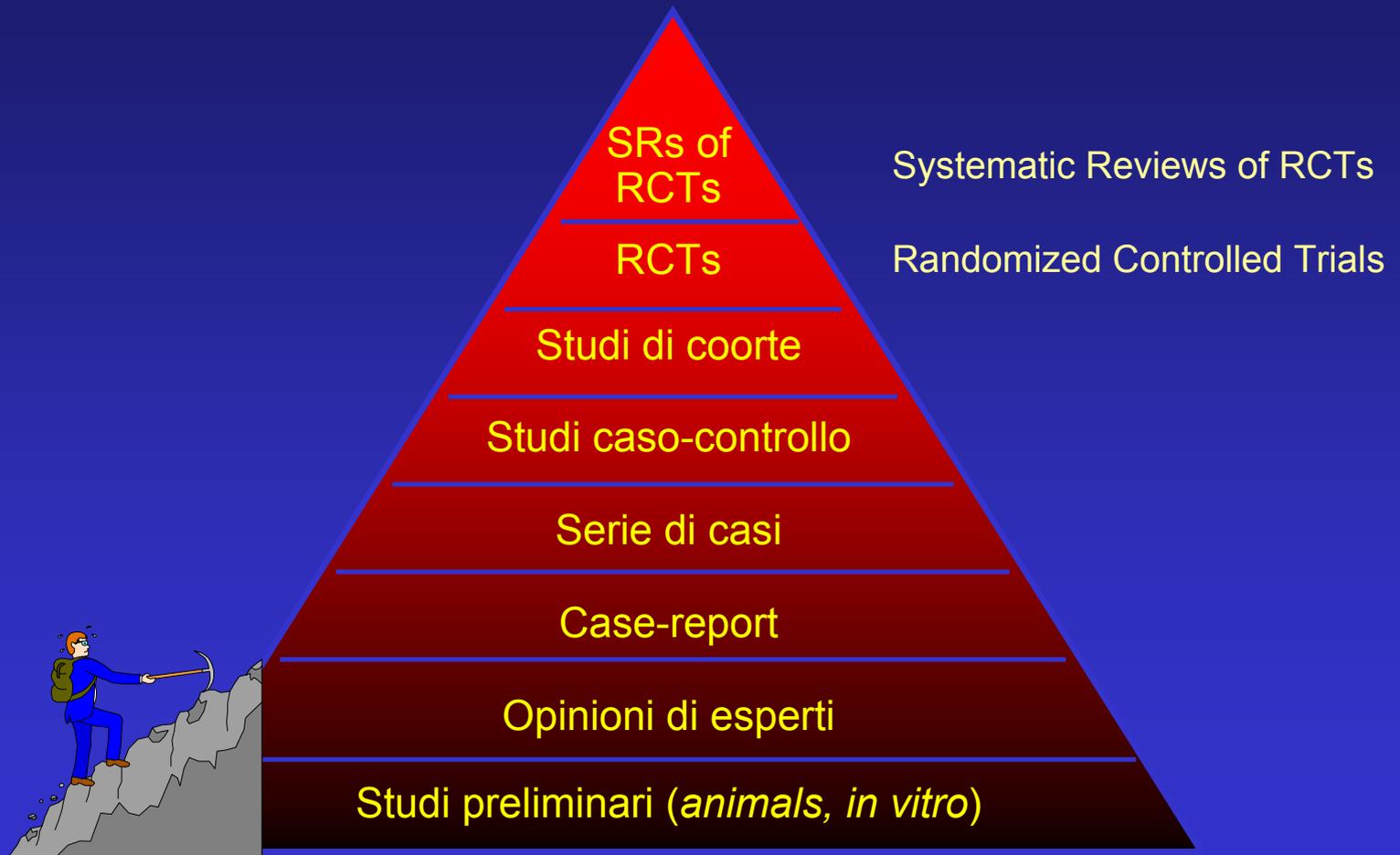
Paul Glasziou, Jan Vandenbroucke, Iain Chalmers

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



*Glasziou P, et al. BMJ 2004*

# La “piramide” delle evidenze: EFFICACY



# 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

# 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.

# 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

# 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.

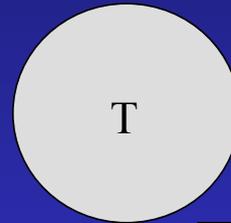
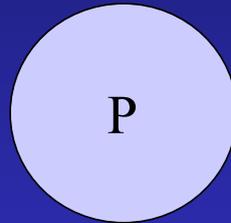
# Strumenti per valutare l'efficacia dei trattamenti

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

## 2. Trials non controllati (NCCTs)

- Nelle NCCTs il trattamento sperimentale viene assegnato a tutti i pazienti elegibili 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)

Trial non controllato



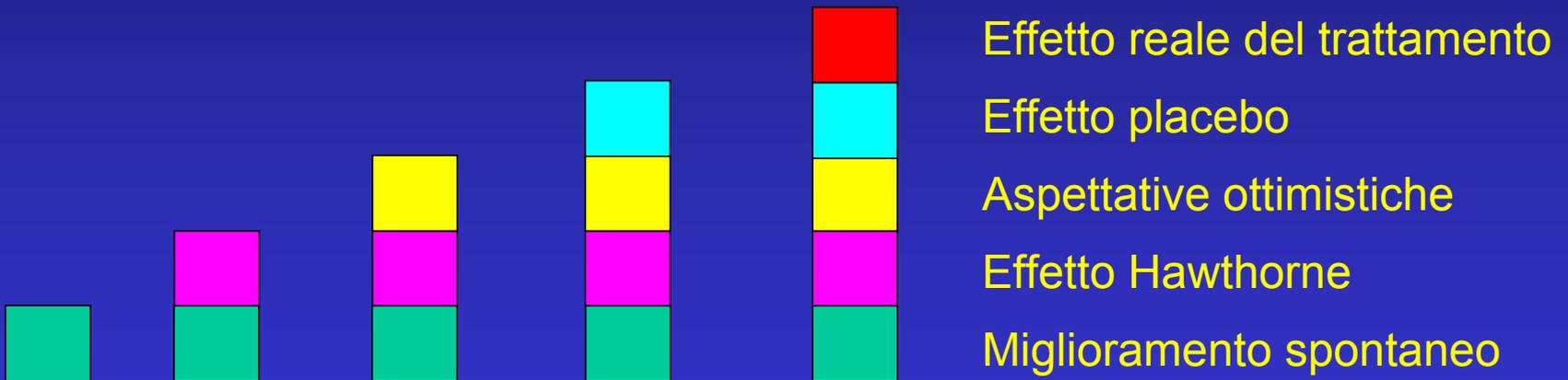
Follow-up

Esiti T

## 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

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



## 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 perniziosa
  - appendicectomia nell'appendicite acuta
- Oggi: alcuni trapianti d'organo (di fegato nell'epatite acuta fulminante), defibrillazione nella fibrillazione ventricolare

## 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

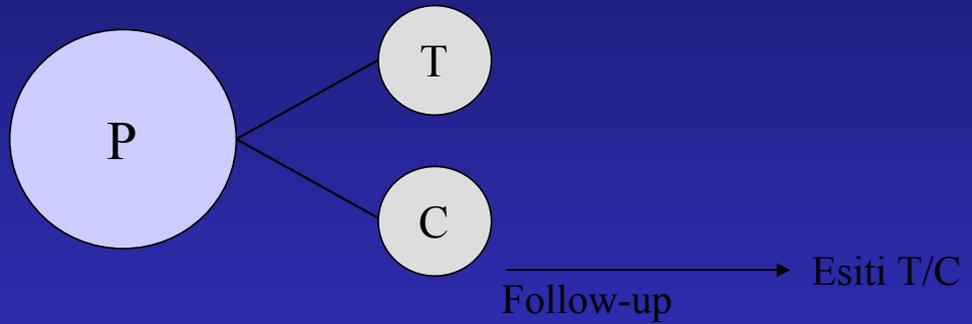
# Strumenti per valutare l'efficacia dei trattamenti

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

# 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

Trial controllato  
non randomizzato



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

# 3. Trials controllati non randomizzati (CCTs)

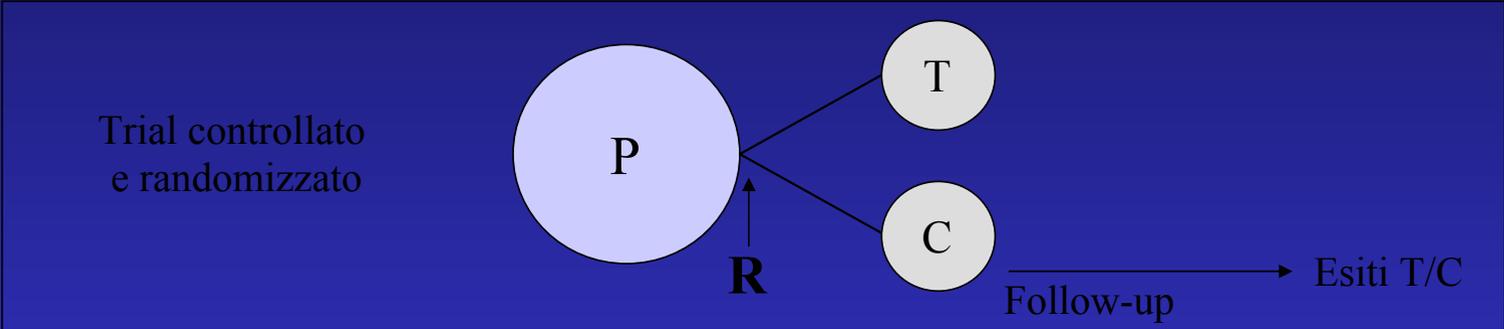
- I limiti comuni a tutti i CCTs sono:
  - lo sbilanciamento dei fattori prognostici tra i due gruppi di pazienti
  - la tendenza ad assegnare al trattamento sperimentale i pazienti a prognosi più favorevole
  - la sovrastima dell'efficacia del trattamento sperimentale, accentuata nelle CCTs con controlli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

# 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

## 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

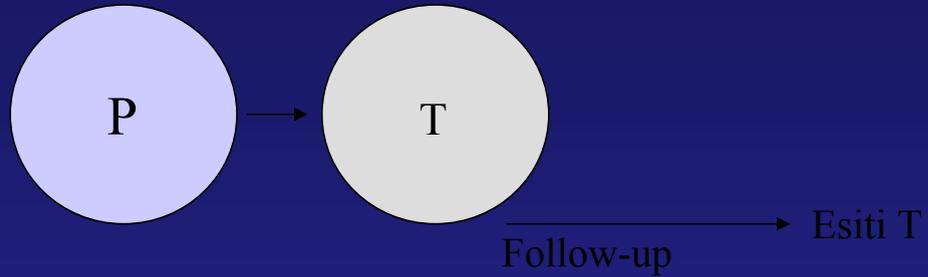


P= Pazienti; T= Trattati; C= Controlli; R= Randomizzazione

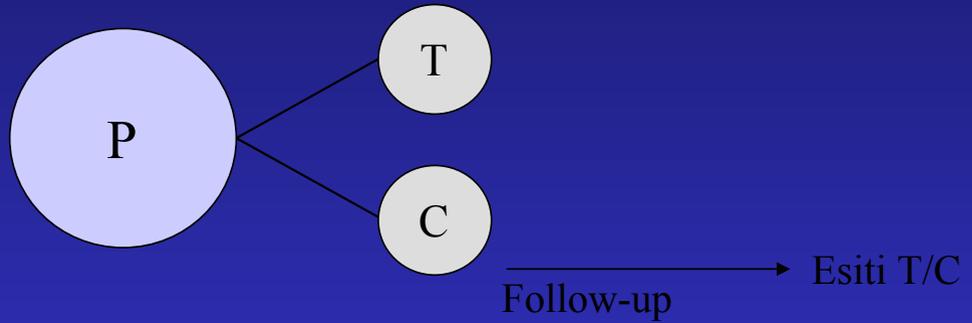
## 4. Trials controllati e randomizzati (RCTs)

- 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

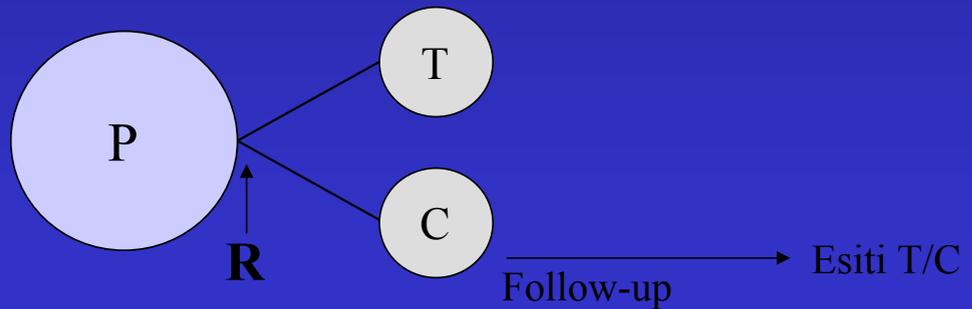
Trial non controllato



Trial controllato  
non randomizzato



Trial controllato  
e randomizzato



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

# 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

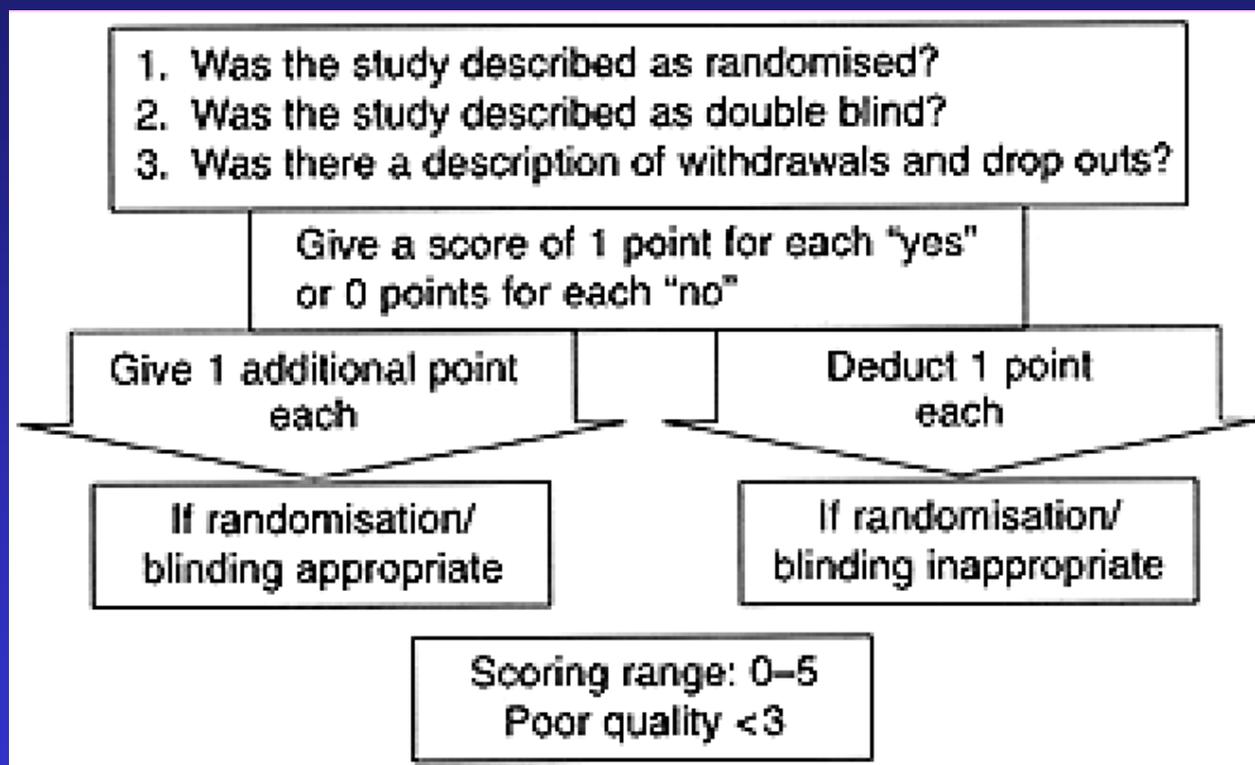
## Bias di violazione di protocollo

- 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 trattamenti)
- 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,  $\emptyset$  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*

# 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.

*Kaplan NM*

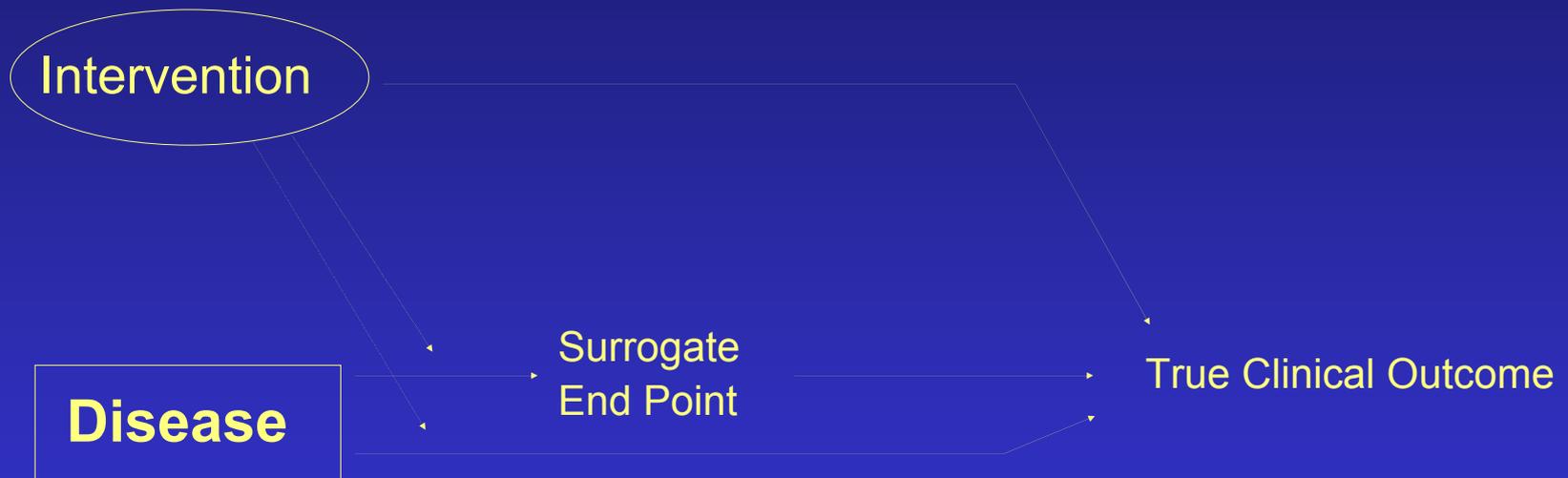
**Should new drugs be used  
without outcome data?  
Implications of ALLHAT and ELITE II**

*Arch Intern Med 2001;161:511-12*

# Surrogate End Points in Clinical Trials

## Are We Being Misled?

---



*Fleming T, et al. Ann Intern Med 1996*

# 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*  
*Forrow L, et al. Am J Med 1992*  
*Bobbio M, et al. Lancet 1994*  
*Bucher HC, et al. BMJ 1994*  
*Fahey T, et al. BMJ 1995*  
*Hux JE, et al. Med Decis Making 1995*

# Misure di efficacia utilizzate dai trials

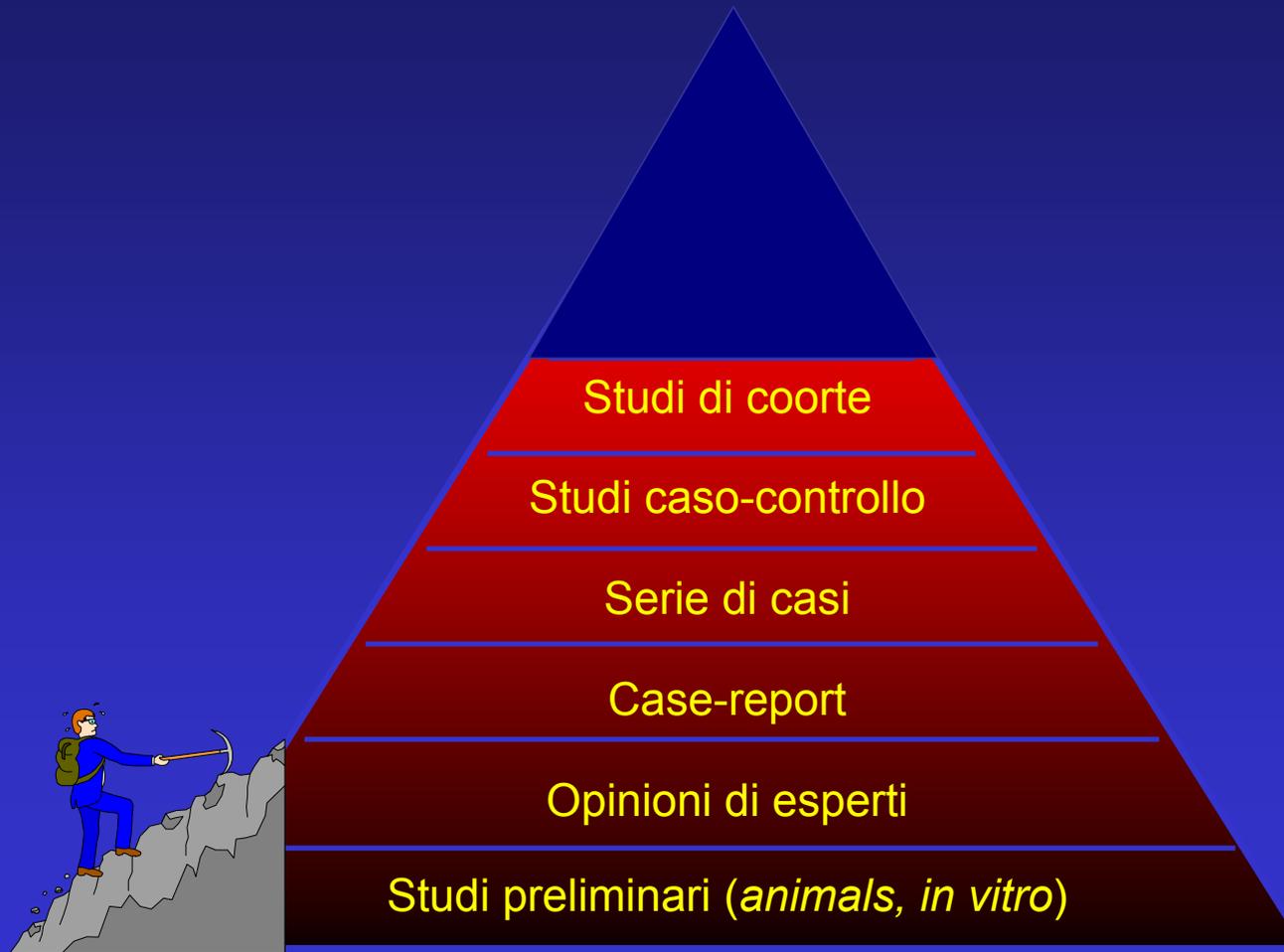
	Evento		Rischio di sviluppare l'evento
	Presente	Assente	
Trattati	A	B	$EER = A/(A+B)$
Controlli	C	D	$CER = C/(C+D)$

Rischio dell'evento nei trattati  $EER = A/(A+B)$

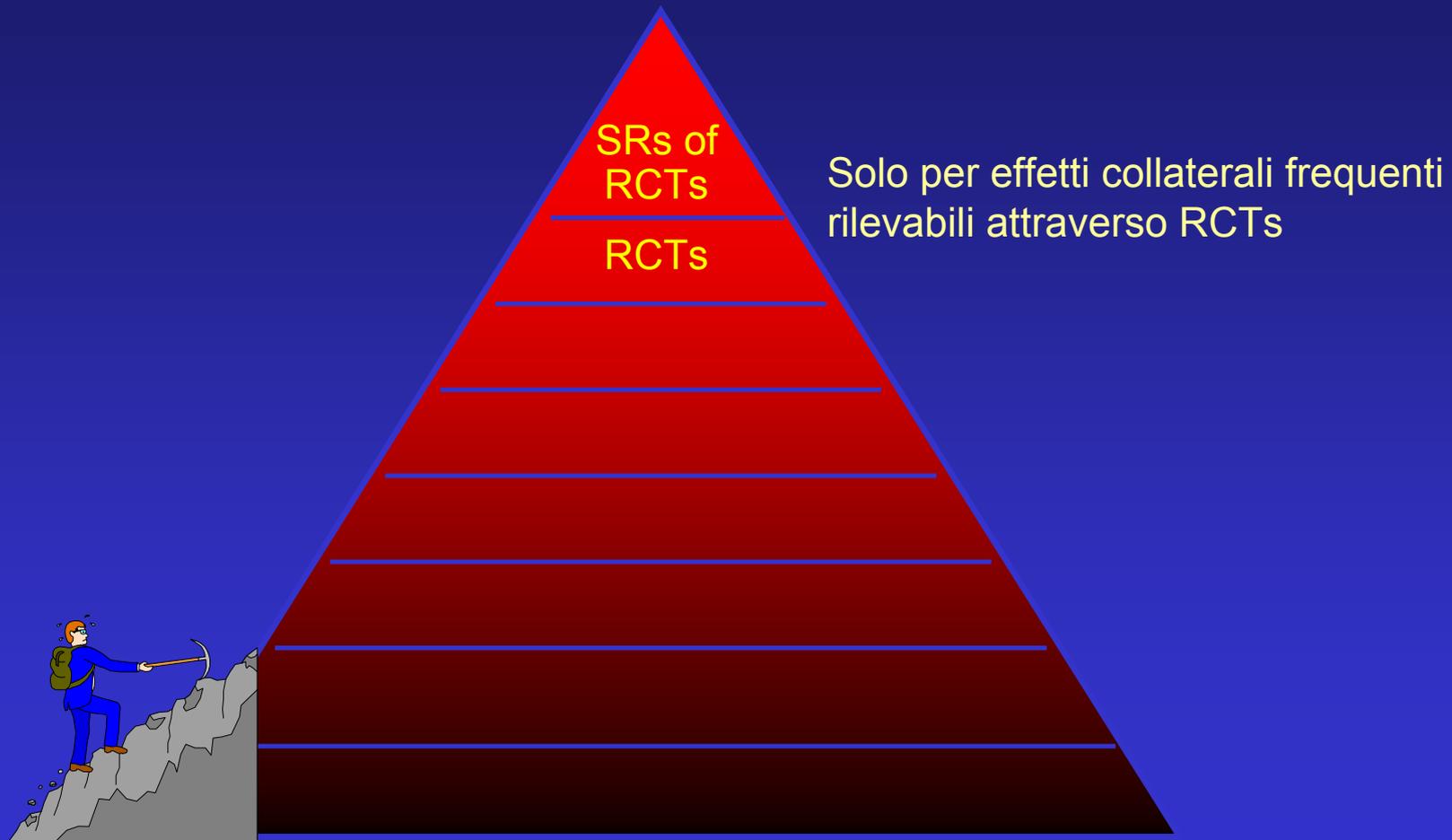
Rischio dell'evento nei controlli  $CER = C/(C+D)$

- 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.<sup>15</sup> 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)	3 (4)
1991-95	Medline	431	60 (14)	19 (4)
	Cochrane Library	406	61 (15)	12 (3)
1996-December 2000	Medline	1005	259 (26)	41 (4)
	Cochrane Library	1462	398 (27)	54 (4)

Category A=study included safety as a secondary outcome measure. Category B=study 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*)