

41. Smith R. An amnesty for unpublished trial. Send us details on any unreported trial. *BMJ* 1997;**315**:622.
42. Kessler DA et al. Therapeutic-class wars – drug promotion in a competitive marketplace. *N Engl J Med* 1994;**331**:1350-3.
43. Bero L. et al. The publication of sponsored symposiums in medical Journals. *N Engl J Med* 1992;**327**:1135-40.
44. Nathan DG et al. Academia and industry: lessons from the unfortunate events in Toronto. *Lancet* 1999;**353**:771-2.
45. Rennie D. Evidence-Based Medicine and Biomedical Journals. IV Riunione Annuale. *Network Cochrane Italiano*; Palermo 6 Novembre 1998.
46. Huston P, Moher D. Redundancy, disaggregation and the integrity of medical research. *Lancet* 1996;**347**:1024-6.
47. Tramèr MR et al. Impact of covert duplicate publication on meta-analysis: a case study. *BMJ* 1998;**315**:635-40 (with an accompanying Editorial by CD Naylor: Meta-analysis and the meta-epidemiology of clinical research: *ibidem*, 617-19).
48. Schwarz RP. Maintaining integrity and credibility in industry-sponsored clinical research. *Controlled Clin Trial* 1991;**12**:753-60.
49. Herxheimer A. Publishing the results of sponsored clinical trial. They are public, not private, property. *BMJ* 1993;**307**:1296-7.
50. Pagliaro L et al. Design of clinical trial, in: Grace ND et al. Portal Hypertension and Variceal Bleeding: An AASLD (American Association for the Study of Liver Disease) Single Topic Symposium. *Hepatology* 1998;**28**:868-80.
51. Sykes R. Being a modern Pharmaceutical Company. Involves making information available on clinical trial programmes. *BMJ* 1998;**317**:1172.
52. Haynes B. Can it work? Does it work? Is it worth it? The testing of healthcare interventions is evolving. *BMJ* 1999;**319**:652-3.
53. Delamothé T Ed. Outcomes into clinical practice. London *BMJ Publishing Group* 1994;1-169.
54. Iezzoni LI Ed. Measuring quality, outcomes and costs of care using large databases. The 6th Regenstrief Conference. *Monographic supplement issue of Ann Intern Med* 1997;**127**:666-774.
55. Epstein AM. The outcomes movement – will it get us where we want to go? *N Engl J Med* 1990;**323**:266-70.
56. Epstein RS, Sherwood LM. From outcomes research to disease management: a guide for the perplexed. *Ann Intern Med* 1996;**124**:832-7.

## Glossario dei termini più frequentemente usati per riportare i risultati di un trial o di una meta-analisi

*Da parte di alcuni lettori è pervenuta richiesta di spiegazioni in merito a termini, indici, numeri, percentuali, utilizzati in pubblicazioni del Bollettino d'Informazione sui Farmaci. Poiché la conoscenza del significato di tali elementi è di fondamentale importanza per una corretta interpretazione di dati clinici e di risultati sperimentali, il Comitato di Redazione del Bollettino ha ritenuto opportuno presentare un GLOSSARIO dei termini più frequentemente presenti in letteratura. Questa rubrica, che si occuperà essenzialmente di elementi che compaiono in studi farmacoterapici, avrà carattere reiterativo (seppure in una versione più limitata) e riporterà anche la corrispondente terminologia inglese di riferimento, specie quando essa è di norma utilizzata nella letteratura nazionale ed internazionale.*

### Sperimentazione (o trial)

Studio finalizzato a valutare l'effetto di un intervento terapeutico o di prevenzione.

La sperimentazione può essere non controllata, controllata ma non randomizzata, o randomizzata (RCT = randomized clinical trial).

Si definiscono controllate le sperimentazioni in cui il trattamento in studio viene valutato in confronto a un altro trattamento (definito di controllo o di riferimento). Il trattamento di controllo può essere farmacologicamente inattivo ("placebo") o attivo.

Sono frequenti le rassegne che riassumono le singole sperimentazioni di uno stesso trattamento. Si definiscono "sistematiche" se effettuano una ricerca esaustiva delle sperimentazioni, le valutano e le riassumono secondo criteri predefiniti. Si definiscono "meta-analisi" le rassegne sistematiche che applicano una specifica metodologia quantitativa alla valutazione delle sperimentazioni.

### End point

Si intende un esito o un evento chiaramente definito, il cui comportamento indica l'effetto del trattamento in sperimentazione.

Gli end point intrinsecamente validi ("true") sono quelli clinicamente rilevanti, di immediato e percepibile interesse per il paziente (ad es., prevenzione di una malattia, più lunga sopravvivenza, migliore qualità di vita). Si definiscono "surrogati" gli end point che si presumono patogeneticamente correlati agli end point "true", che si modificano nello stesso senso di questi e che sono di più facile osservazione (ad es: la risposta virologica e delle transaminasi come indici di remissione o guarigione dell'epatite C).

### EER (Experimental Event Rate)

Numero percentuale di eventi osservato nel gruppo randomizzato al trattamento in sperimentazione. Esempio:

pio: incidenza % di neuropatia in diabetici in un trial di trattamento intensivo con insulina: 3% (1).

Bibliografia

1. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;**329**:977-86.

### CER (Control Event Rate)

Numero percentuale di eventi osservato nel gruppo di controllo. Esempio: incidenza di neuropatia nei diabetici di controllo (in trattamento convenzionale) del trial DCCT: 10%.

Bibliografia

1. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;**329**:977-86.

### Intervallo di confidenza 95% (Confidence Interval 95% - 95% CI)

L'intervallo di confidenza (CI), per convenzione espresso generalmente al 95%, viene sempre più usato nella presentazione dei risultati degli studi clinici controllati randomizzati (RCTs) e delle meta-analisi, sostituendo o integrando opportunamente i valori di significatività statistica tradizionali (valori di p) (1). Il concetto di base è che gli studi (RCTs, meta-analisi) informano su un risultato valido per il campione di pazienti preso in esame, e non per l'intera popolazione; il CI al 95% può essere definito (con qualche imprecisione) come il range di valori entro cui è contenuto, con una probabilità del 95%, il valore reale, valido per l'intera popolazione di pazienti.

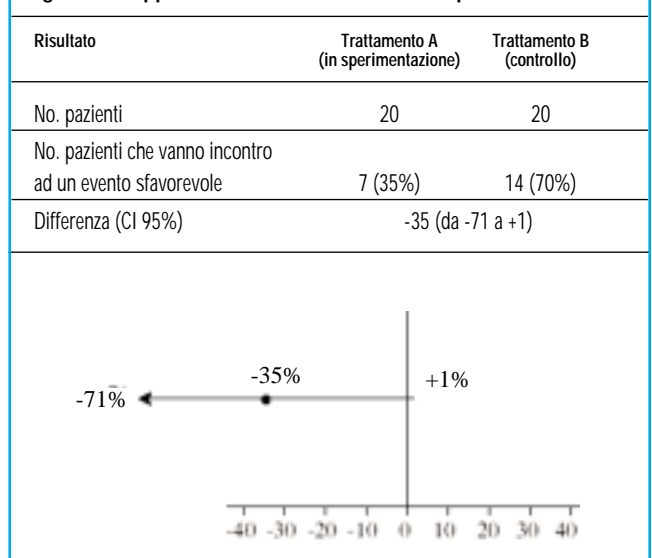
Il CI del risultato di un trial o di una meta-analisi dà informazioni non ricavabili dal valore di p tradizionalmente adottato come indice di significatività statistica. Infatti, il CI dà una doppia informazione: 1) sulla riproducibilità del risultato in altri campioni della popolazione a cui appartiene il campione studiato; 2) sulla significatività statistica: il risultato è statisticamente significativo se il CI non attraversa l'equivalenza tra i due trattamenti studiati.

L'impiego del CI si è rivelato particolarmente utile a capire se il risultato statisticamente negativo di un trial è realmente tale, o se è un falso negativo (2): infatti se il risultato del trial è lontano dall'equivalenza e la non significatività è dovuta ad un CI molto ampio, diventa consistente l'ipotesi di un falso negativo.

Per maggior chiarezza, in figura 1 si riporta un esempio (3): il risultato, la differenza dell'incidenza di eventi sfavorevoli (-35%) in favore del trattamento A in sperimentazione rispetto al trattamento B, non è statisticamente significativa ( $p=0,06$ ). Il CI al 95% di tale risultato è compreso tra -71% dal lato favorevole al tratta-

mento A, e +1% dal lato favorevole al trattamento B. La notevole ampiezza del CI, nettamente asimmetrica a favore di A, indica che il risultato del trial, benché statisticamente non significativo, è compatibile con un effetto terapeutico di A nettamente superiore a quello di B. Nella figura 1, l'equivalenza tra i due trattamenti corrisponde allo zero, poiché il risultato è espresso come differenza di incidenza di effetti sfavorevoli nei due gruppi.

Figura 1: Rappresentazione del CI dell'esempio citato nel testo



In conclusione se si guarda alla precisione degli studi, cioè alla riproducibilità dei loro risultati, essa è tanto maggiore quanto minore è l'ampiezza dell'intervallo di confidenza. Intervalli di confidenza molto ampi indicano una scarsa precisione e riproducibilità di uno studio, e viceversa. Poiché la precisione e riproducibilità di una misura aumentano con l'aumentare del numero di osservazioni, l'ampiezza dell'intervallo di confidenza dei risultati di un trial (o meta-analisi) si riduce al crescere del numero dei pazienti inclusi.

Bibliografia

1. Altman DG. Use of confidence intervals to indicate uncertainty in research findings. *Evidence-Based Medicine* 1996;**1**:102-4.
2. Freiman JA et al. The importance of beta, the type II error and sample size in the design and interpretation of the randomized control trial. Survey of 71 "negative" trials. *N Engl J Med* 1978;**299**:690-4.
3. Rothman KJ. A show of confidence. *N Engl J Med* 1978;**299**:1362-3.

### Indicatori di riduzione del rischio di eventi sfavorevoli

#### ARR (Absolute Risk Reduction)

Riduzione assoluta del rischio di un evento sfavorevole nei pazienti randomizzati al trattamento in sperimentazione rispetto a quelli di controllo. Corrisponde alla formula:

$$[\text{CER} - \text{EER}]$$

Per esempio, nel trial DCCT, l'incidenza di neuropatia fu del 10% nei controlli (CER) e del 3% nei pazienti randomizzati a trattamento intensivo (EER). ARR è pari a  $[10\% - 3\%] = 7\%$ .

### NNT (Number Needed to Treat)

Numero di pazienti che devono essere trattati per prevenire un evento. Corrisponde alla formula:

$$[1/ARR]$$

arrotondando per eccesso al numero intero.

Nell'esempio della neuropatia nel DCCT è pari a  $[1/7 = 14,3 \text{ arrotondato a } 15]$ .

### RRR (Relative Risk Reduction)

Riduzione relativa del rischio di un evento sfavorevole nei pazienti randomizzati al trattamento in sperimentazione rispetto ai controlli. Corrisponde al rapporto:

$$[CER - EER / CER]$$

Nell'esempio della neuropatia nel DCCT è pari a  $[10 - 3/10] = 0,7 \text{ o } 70\%$

### OR (Odds Ratio)

Rapporto fra la probabilità di un evento nei pazienti randomizzati al trattamento in sperimentazione e la probabilità nei pazienti di controllo. E' un altro indice di riduzione relativa del rischio di un evento nei pazienti randomizzati al trattamento in sperimentazione rispetto ai controlli, e corrisponde alla formula:

$$[EER / 1 - EER] / [CER / 1 - CER]$$

Nell'esempio della neuropatia nel DCCT è pari a  $[7/93] / [10/90] = 0,075/0,11 = 0,68 \text{ o } 68\%$ .

OR è approssimativamente uguale a RRR se il rischio di base nei controlli è basso ( $<10\%$ ); se il rischio di base è alto, OR tende a valori costantemente più lontani dall'unità rispetto a RRR (1). Per varie ragioni, compresa la scarsa comprensione dei clinici, l'uso di OR dovrebbe essere abbandonato (2) e difatti OR non è più riportata nel glossario di Best Evidence (BMJ) e di ACP Journal Club (Ann Intern Med).

- Bibliografia**
1. Sinclair JC, Bracken MB. Clinically useful measures of effect in binary analyses of randomized trials. *J Clin Epidemiol* 1994;**47**:881-9.
  2. Sackett DL et al. Down with odds ratios! *Evidence-Based Medicine* 1996;**1**:164-6.

### Indicatori di aumento della probabilità di eventi favorevoli

Le stesse formule possono essere usate per esprimere la probabilità di un aumento di eventi favorevoli (esempio: negativizzazione del BK nell'espettorato in un trial di trattamento della tubercolosi polmonare) o la probabilità di reazioni avverse al trattamento (esempio: incidenza di neutropenia grave in un trial di un chemioterapico antitumorale). Queste misure sono assai meno usate di quelle che esprimono la riduzione di un

evento sfavorevole ad opera del trattamento sperimentale. Le sigle relative sono comunque le seguenti:

### ABI (Absolute Benefit Increase)

Aumento assoluto del beneficio terapeutico nei pazienti randomizzati al trattamento sperimentale rispetto ai controlli.

Corrisponde alla formula:

$$[EER - CER]$$

Per esempio, in una meta-analisi di 16 RCTs dell'Interferone per il trattamento dell'epatite cronica B HBsAg-positiva (1), l'antigenemia HBs si negativizzò nell' 1,8% dei controlli e nel 7,8% dei pazienti trattati; l'aumento assoluto del beneficio terapeutico è pari a  $[7,8\% - 1,8\%] = 6\%$ .

**Bibliografia**

1. Wong DK et al. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B and antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1993;**119**:312-23.

### NNT (Number Needed to Treat)

Numero di pazienti da trattare per ottenere un beneficio terapeutico in un paziente. Corrisponde alla formula:

$$[100/ABI]$$

Nell'esempio in precedenza riportato è  $[100/6] = 16$ .

### RBI (Relative Benefit Increase)

Aumento relativo del beneficio terapeutico nei pazienti randomizzati al trattamento in sperimentazione rispetto ai controlli. RBI corrisponde alla formula:

$$[EER - CER / CER]$$

Nell'esempio riportato è  $[7,8\% - 1,8\% / 1,8\%] = 3,33\%$ .

### Indicatori di aumento della probabilità di eventi sfavorevoli

#### ARI (Absolute Risk Increase)

Aumento assoluto del rischio di una reazione avversa nei pazienti che ricevono il trattamento sperimentale rispetto ai controlli. ARI corrisponde alla formula:

$$[EER - CER]$$

#### NNH (Number Needed to Harm)

Numero di pazienti che devono sottoporsi al trattamento perchè si manifesti una reazione avversa. Corrisponde alla formula:

$$[100/ARI]$$

#### RRI (Relative Risk Increase)

Aumento relativo del rischio di una reazione avversa nei pazienti che ricevono il trattamento in sperimentazione rispetto ai controlli. Corrisponde alla formula:

$$[EER - CER / CER]$$