



Comprendere e valutare gli studi clinici

Roberto Buzzetti
(Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica)

- 01 L'idea e il razionale
- 02 Obiettivi e priorità
- 03 Etica, innanzitutto
- 04 Dal quesito al progetto
- 05 L'esperimento: architettura
- 06 Lo studio osservazionale
- 07 Gli elementi dello studio:
 - Popolazione
 - Intervento
 - Confronto
 - Outcome
- 08 Misurare i risultati
- 09 Capire i risultati (grafici e tabelle...)
- 10 Portare i risultati nella vita quotidiana



01 L'idea e il razionale

02 Obiettivi e priorità

03 Etica, innanzitutto

04 Dal quesito al progetto

05 L'esperimento: architettura

06 Lo studio osservazionale

07 Gli elementi dello studio:

Popolazione

Intervento

Confronto

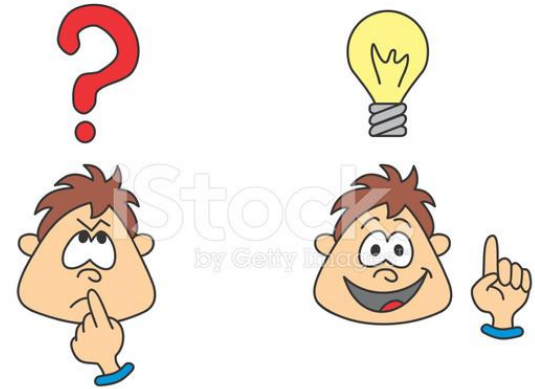
Outcome

08 Misurare i risultati

09 Capire i risultati (grafici e tabelle...)

10 Portare i risultati nella vita quotidiana

È una buona idea?



- La maggior parte delle conoscenze in medicina deriva dai risultati degli studi.
- In che cosa consiste il problema? malattia grave, diffusa, costosa, impegnativa?
- Che cosa già si conosce prima dello studio?

Interesse/novità/rilevanza

Cosa aggiunge la ricerca a quello che già si sa?

Quali guadagni dai risultati?

migliori pratiche?

migliori conoscenze?

migliori trattamenti?

migliori politiche sanitarie?



Si può fare?

La ricerca può essere realizzata
e completata?

Ho quello che serve?
equipaggiamenti
competenze?
soldi?



01 L'idea e il razionale

02 Obiettivi e priorità

03 Etica, innanzitutto

04 Dal quesito al progetto

05 L'esperimento: architettura

06 Lo studio osservazionale

07 Gli elementi dello studio:

Popolazione

Intervento

Confronto

Outcome

08 Misurare i risultati

09 Capire i risultati (grafici e tabelle...)

10 Portare i risultati nella vita quotidiana

Gli obiettivi:

- ▶ Che cosa voglio sapere?
- ▶ Che cosa voglio migliorare?
- ▶ Quale risultato desidero ottenere?



formulare obiettivi:

- ▶ Chiari
- ▶ Realistici
- ▶ Rilevanti
- ▶ Utili
- ▶ Misurabili
- ▶ ...



01 L'idea e il razionale

02 Obiettivi e priorità

03 Etica, innanzitutto

04 Dal quesito al progetto

05 L'esperimento: architettura

06 Lo studio osservazionale

07 Gli elementi dello studio:

Popolazione

Intervento

Confronto

Outcome

08 Misurare i risultati

09 Capire i risultati (grafici e tabelle...)

10 Portare i risultati nella vita quotidiana

“Non fare del male”

Principio
di
Incertezza

Obiettivi chiari

Quesiti importanti

I principi etici fondamentali



Consenso delle persone e della comunità

01 L'idea e il razionale

02 Obiettivi e priorità

03 Etica, innanzitutto

04 Dal quesito al progetto

05 L'esperimento: architettura

06 Lo studio osservazionale

07 Gli elementi dello studio:

Popolazione

Intervento

Confronto

Outcome

08 Misurare i risultati

09 Capire i risultati (grafici e tabelle...)

10 Portare i risultati nella vita quotidiana

Alcuni quesiti

- Efficacia di Ivacaftor + Lumacaftor
- Probiotici e FC
- FC: serve una dieta ricca di calorie?
- Quale intervento per ileo da meconio?
- Attendibilità del test del sudore
- Vaccinazione antinfluenzale nel soggetto FC?
- Quale aspettativa di vita dopo trapianto di polmone?
- Corticosteroidi nella FC
- Trattamento antibiotico per eradicare Pseudomonas
- Efficacia del glutathione

Popolazione

Chi parteciperà allo studio?

Intervento

Che cosa gli faremo?

Confronto

Con che cosa confronteremo?

Outcome

Come misureremo il risultato?

Non è ben formulato un
quesito del tipo:

“Efficacia di
Ivacaftor + Lumacaftor”...



- Nei bambini e negli adulti F508del omozigoti (**P, popolazione**)
- La somministrazione di IVA + LUMA (Come? Per quanto tempo?) (**I, intervento**)
- è utile nel migliorare il FEV1, il peso, la statura, il BMI, la durata della vita (**O, outcomes**)?
- rispetto ad altri farmaci / a nulla / ad provvedimenti non farmacologici (**C, confronto**)?

01 L'idea e il razionale

02 Obiettivi e priorità

03 Etica, innanzitutto

04 Dal quesito al progetto

05 L'esperimento: architettura

06 Lo studio osservazionale

07 Gli elementi dello studio:

Popolazione

Intervento

Confronto

Outcome

08 Misurare i risultati

09 Capire i risultati (grafici e tabelle...)

10 Portare i risultati nella vita quotidiana



Una strada lunga e avventurosa!

fase IV
(sorveglianza
POST)

Autorizzazione e
immissione
in commercio

fase III
(EFFICACIA)

Sperimentazione
Umana
fase I (volontari sani)
fase II (malati)

PRE:
Studi sulle cellule,
sulle molecole
Studi sugli animali



L'esperimento (clinical trial)

Non ci si limita a osservare,
ma si somministra un
trattamento **sperimentale**

Il «gioco» dell'esperimento:

Le regole del gioco

Un gruppo riceverà il trattamento **nuovo/sperimentale**
Un altro gruppo, **di controllo**, non riceverà il trattamento

Assegnare i trattamenti
a caso («**Random**»)

Se possibile, **non far**
conoscere il trattamento
(cecità)

■Roberto B



Random - izzazione

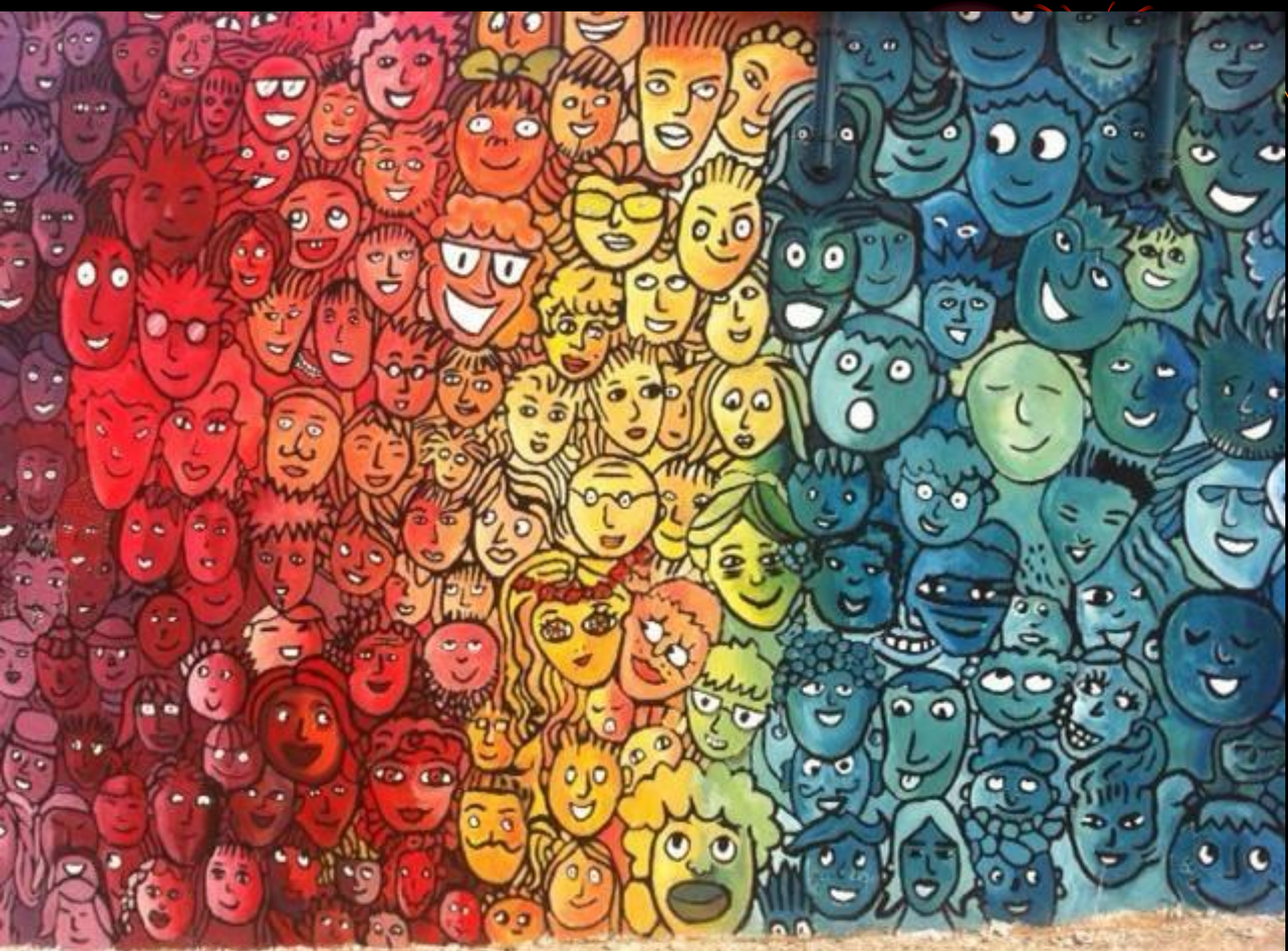
= assegnazione dei
trattamenti attraverso
sorteggio



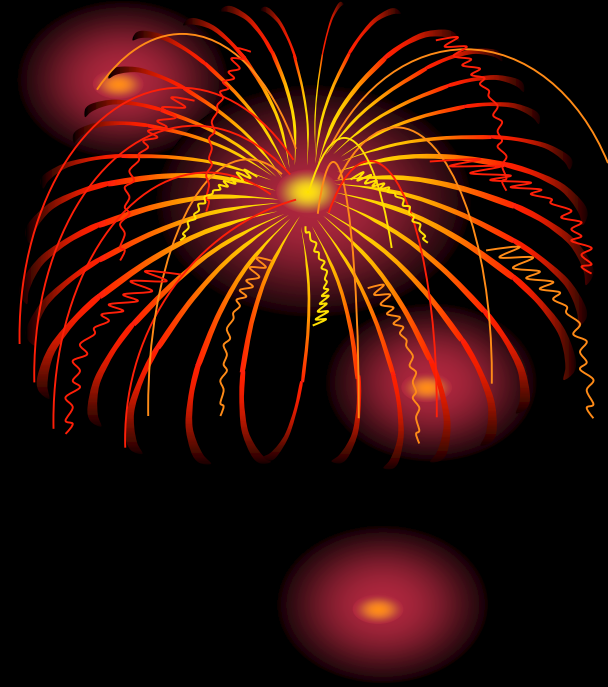


scopo

ottenere una **ripartizione**
tendenzialmente* **equa** dei
soggetti nei gruppi di
trattamento,







Sorteggiare i trattamenti (metodi casuali)



Nascondere la sequenza generata:

- randomizzazione lontano da chi esegue lo studio
- buste opache
- casseforti ecc.



Quale trattamento ai controlli? Cecità

somministrare il
“giusto” trattamento:

per motivi etici,
**“il miglior trattamento
disponibile al momento”**

Se non c'è nessun trattamento,
possiamo somministrare il nulla

Per evitare influenze psicologiche, si
preferisce usare un **placebo**:
cecità (blinding)



Chi può essere in «cieco»

- Pazienti
- medici somministratori
- altro personale
- valutatori degli esiti
- analisti dei risultati
- ecc?



Cecità

- **non sempre è possibile**

interventi chirurgici,
manipolazioni difficilmente imitabili farmaci
dei cui effetti ci si accorge facilmente

-

01 L'idea e il razionale

02 Obiettivi e priorità

03 Etica, innanzitutto

04 Dal quesito al progetto

05 L'esperimento: architettura

06 Lo studio osservazionale

07 Gli elementi dello studio:

Popolazione

Intervento

Confronto

Outcome

08 Misurare i risultati

09 Capire i risultati (grafici e tabelle...)

10 Portare i risultati nella vita quotidiana

Negli studi **osservazionali**

il ricercatore si limita a
osservare
comportamenti ed eventi,
senza influenzarli
con interventi dall'esterno.

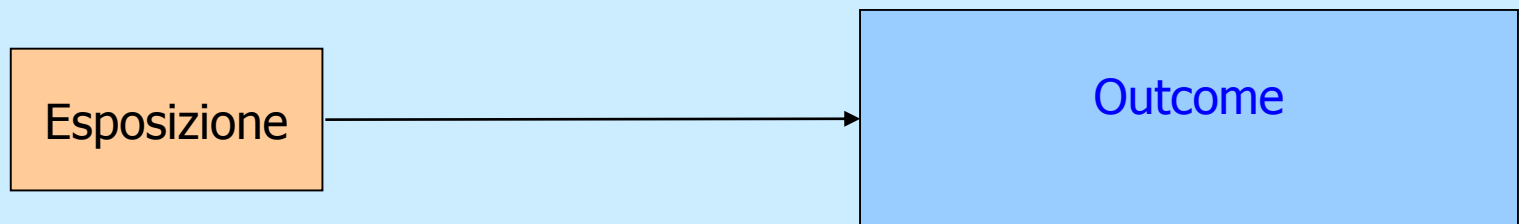
Negli studi **osservazionali**

Si cerca di comprendere quale relazione vi
possa essere tra una

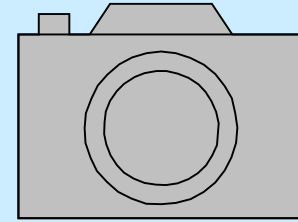
ESPOSIZIONE

E un

OUTCOME



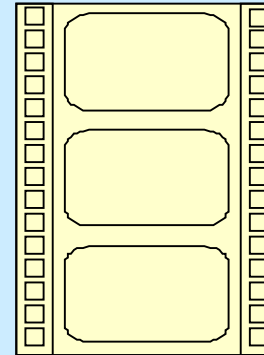
Gli studi **trasversali**



fotografano gli eventi e le relative FREQUENZE,
MEDIE, ecc

in un istante

Gli studi **longitudinali**



comportano sempre lo studio dei fenomeni
nel tempo.

In base al tipo di disegno avremo

- studi di coorte o
- studi caso-controllo.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MAY 23, 2013

VOL. 368 NO. 21

Risk Factors for Bronchiectasis in Children with Cystic Fibrosis

Peter D. Sly, M.D., D.Sc., Catherine L. Gangell, Ph.D., Linping Chen, M.P.H., Robert S. Ware, Ph.D.,
Sarath Ranganathan, M.D., Ph.D., Lauren S. Mott, M.B., B.S., Conor P. Murray, M.B., B.S.,
and Stephen M. Stick, M.D., Ph.D., for the AREST CF Investigators*

RIASSUNTO

L'articolo di Sly PD et al. (1) è stato condotto dai membri della "Australian Respiratory Early Surveillance Team for Cystic Fibrosis" (AREST CF), un gruppo di pediatri australiani che mira a valutare, dalla diagnosi fino all'età di 6 anni, la progressione della patologia in pazienti identificati tramite screening neonatale. In questo studio prospettico longitudinale, condotto su 127 bambini, l'obiettivo è stato di identificare fattori di rischio correlati allo sviluppo e alla persistenza di bronchiectasie, tramite l'esecuzione, in condizioni di stabilità clinica, della TAC torace e l'analisi del lavaggio broncoalveolare (BAL) all'età di 3 mesi, 1, 2 e 3 anni.

La prevalenza di bronchiectasie risulta essere del 29.3% a 3 mesi e incrementa con l'età, fino ad interessare il 61.5% dei pazienti a 3 anni. Dai 3 mesi ai 3 anni di età i fattori di rischio in analisi multivariata sono stati: la presenza di ileo da meconio alla diagnosi (OD = 3.17), sintomi respiratori (non diversamente specificati) al momento dell'esame (OD = 2.27), la presenza di un'attività della elastasi neutrofila libera polmonare (ENLP) (OD = 3.02) e l'air trapping (OD = 2.05). L'infezione polmonare, in particolare da *Pseudomonas Aeruginosa*, era associata allo sviluppo di bronchiectasie all'età di 3 mesi ($p < 0.05$) e alla presenza di attività della ENLP nel BAL. La persistenza di bronchiectasie in almeno 2 scansioni sequenziali è osservata nel 14.4% dei bambini a 12 mesi e nel 32.1% a 3 anni; il fattore maggiormente correlato era la positività della ENLP (OD = 7.2; $p < 0.001$).

Cystic fibrosis and survival to 40 years: a case-control study.

[Simmonds NJ](#)¹, [Macneill SJ](#), [Cullinan P](#), [Hodson ME](#).

[Eur Respir J](#). 2010 Dec;36(6):1277-83. doi: 10.1183/09031936.00001710. Epub 2010 Apr 8.

Obiettivo: studiare l'influenza di fattori sociali e clinici sulla durata della vita.

Studio caso-controllo:

78 adulti con FC di età ≥ 40 anni (casi) e

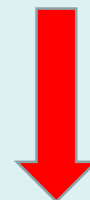
152 pazienti deceduti prima dei 30 anni (controlli)

Fattori associati a maggiore probabilità di vivere a lungo



- Body mass index (OR 1.76, 95% CI 1.40-2.22),
- FEV1 (OR per 5% increase 1.54, 95% CI 1.32-1.80),
- forced vital capacity (OR per 5% increase 1.54, 95% CI 1.33-1.78)
- uso di antibiotici per bocca (OR 8.31, 95% CI 3.02-22.88).

Fattori associati a minore probabilità di vivere a lungo



- *Pseudomonas aeruginosa* (OR 0.18, 95% CI 0.05-0.65)
- Pneumotorace prima dell'età adulta (OR 0.02, 95% CI 0.004-0.08)
- Basso livello socio-economico (OR 0.13, 95% CI 0.04-0.38).

Confondimento

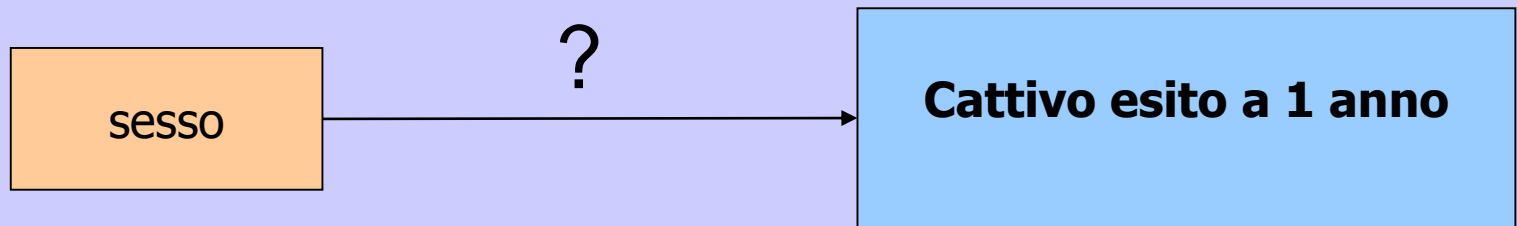
- Si può verificare quando “qualcosa” si può associare sia con l’esposizione che con l’outcome

Ricorda: gli studi basati sull’osservazione non «randomizzano» i pazienti: l’esposizione deriva da:

- Genetica
- Abitudini e scelte personali
- Ambiente
- ...

Un esempio: le femmine vanno peggio* dei maschi?

399 bambini italiani nati nel 2009-10-11 con Fibrosi Cistica (progetto finanziato dalla Fondazione)



*** cattivo esito a 1 anno =** basso peso e/o bassa statura e/o colonizzazione cronica da *Pseudomonas*

Vanno male:

26 femmine su 140 (19%)

24 maschi su 147 (16%)

	outcome avverso		
	SI	NO	totale
F	26	114	140
M	24	123	147
totale	50	237	287

Ma...

Tra i bambini di basso peso alla nascita vanno male

17 femmine su 43 (**40%**)

11 maschi su 24 (**46%**)

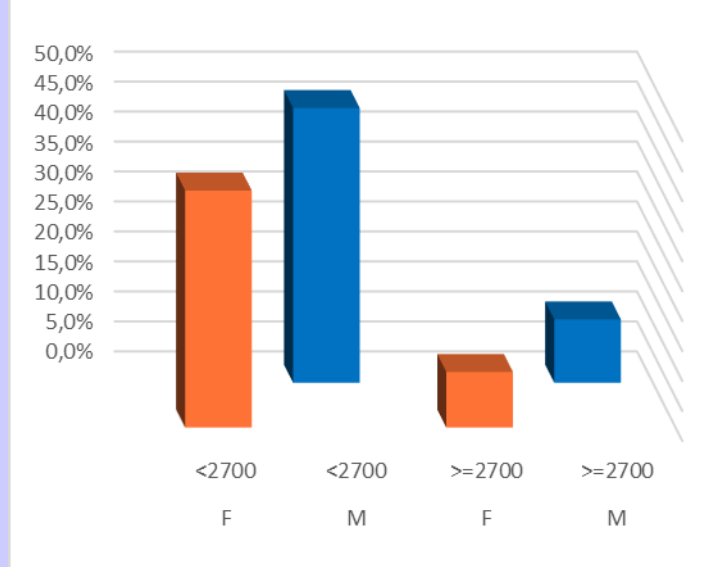
peso alla nascita: <2700			
	ESITO		
	outcome avverso		
	SI	NO	totale
F	17	26	43
M	11	13	24
totale	28	39	67

Tra i bambini di peso alla nascita normale vanno male

9 femmine su 97 (**9%**)

13 maschi su 123 (**11%**)

peso alla nascita: >=2700			
	ESITO		
	outcome avverso		
	SI	NO	totale
F	9	88	97
M	13	110	123
totale	22	198	220



01 L'idea e il razionale

02 Obiettivi e priorità

03 Etica, innanzitutto

04 Dal quesito al progetto

05 L'esperimento: architettura

06 Lo studio osservazionale

07 Gli elementi dello studio:

Popolazione

Intervento

Confronto

Outcome

08 Misurare i risultati

09 Capire i risultati (grafici e tabelle...)

Popolazione

Chi parteciperà allo studio?

Intervento

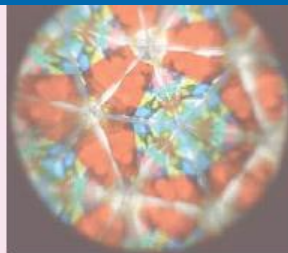
Che cosa gli faremo?

Confronto

Con che cosa confronteremo?

Outcome

Come misureremo il risultato?



Orizzonti FC 2014; 11 (3)

CALEIDOSCOPIO

Conoscere ed interpretare le differenze – Commenti ad articoli della letteratura

A CFTR POTENTIATOR IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS AND THE G551D MUTATION

Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bett SC, Drevinek P, Griese M, McKone EF, Wainwright CE, Kontan MW, Moss R, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Rowe SM, Dong Q, Rodriguez S, Yen K, Ordonez C, Elborn JS for the VX08-770-102 Study Group

N Engl J Med 2011; 365:1663-72



I criteri di inclusione e di esclusione

I soggetti inclusi

- pazienti con FC con mutazione G551D su uno o entrambi gli alleli
- di età superiore a 12 anni
- con valore di FEV1 compreso tra 40 e 90% del predetto
- In grado di comprendere il protocollo e di dare il consenso

Pazienti esclusi

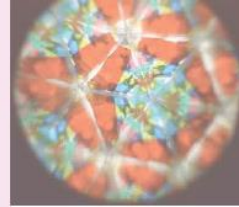
- infezione acuta delle vie respiratorie, esacerbazione polmonare (4 sett prima)
- gravidanza, allattamento al seno, o non disposta a contraccezione
- emoglobina <10 g/dL
- funzione alterata del fegato
- funzione renale alterata
- Alterazioni elettro-cardio-gramma
- Trapiantati
- Storia di alcol, farmaci o abuso di droghe nell'anno precedente
- colonizzazione da B. cenocepacia, B. dolosa, e M. abscessus
- partecipazione ad altro studio clinico (30 giorni precedenti)
- Qualsiasi malattia "non-CF-related" (2 settimane prima)
- In trattamento soluzione salina ipertonica
- O con farmaci a base di erbe e pompelmo

Esportare i risultati di uno studio

- Quanto più i pazienti studiati sono simili ai pazienti di tutti i giorni,
- tanto più i risultati dello studio potranno essere applicati ai pazienti di tutti i giorni

INTERVENTI

- ivacaftor, alla dose di 150 mg ogni 12 ore, per 48 settimane
- o placebo.



CALEIDOSCOPIO

Orizzonti FC 2014; 11 (8)
Conoscere ed interpretare le differenze - Commenti ad articoli della letteratura

A CFTR POTENTIATOR IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS AND THE G551D MUTATION

Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bett SC, Drevinek P, Griese M, McKone EF, Wainwright CE, Kontan MW, Moss R, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Rowe SM, Dong Q, Rodriguez S, Yen K, Ordonez C, Elborn JS for the VX08-770-102 Study Group

N Engl J Med 2011; 365:1663-72

La misura dell'esito primario :

variazione

assoluta

del FEV1 (% del predetto)

dal valore di base al valore finale (24 sett)

Usare sempre le variazioni assolute e non quelle relative!

GRUPPO 1: farmaco X			
FEV1 <u>pre</u>	FEV1 post	<u>diff</u> assoluta <u>entro paz</u>	<u>diff %</u> <u>entro</u> <u>paz</u>
71	57	-14	-19,7
57	71	14	24,6
60	99	39	65,0
99	60	-39	-39,4
73	52	-21	-28,8
52	73	21	40,4
48	55	7	14,0
55	48	-7	-12,3
42	64	22	53,0
64	42	-22	-34,6

media
dev st

62,05	62,05	0,00	6,2
16,19	16,19	24,47	38,29

GRUPPO 2: placebo			
FEV1 <u>pre</u>	FEV1 post	<u>diff</u> assoluta <u>entro paz</u>	<u>diff %</u> <u>entro</u> <u>paz</u>
51	42	-9	-17,9
42	51	9	21,8
54	69	15	28,0
69	54	-15	-21,9
62	66	4	7,1
66	62	-4	-6,6
85	81	-4	-4,8
81	85	4	5,0
49	74	25	51,0
74	49	-25	-33,8

63,22	63,22	0,00	2,8
14,53	14,53	14,68	25,54

Ricorda: la differenza tra

- Outcome primario e outcomes secondari
- Outcome hard e surrogati

Outcomes secondari:

- variazione assoluta del FEV1 dopo 48 settimane.
- tempo trascorso alla prima esacerbazione polmonare;
- sintomi respiratori riferiti dai pazienti, rilevati con l'aiuto del Cystic Fibrosis Questionnaire (scala da 1 a 100)
- variazione del peso dal valore iniziale a quello dopo 24 e 48 settimane
- variazione del cloro nel sudore dal valore iniziale a quello dopo 24 e 48 settimane
- numero e durata delle esacerbazioni polmonari
- numero totale giornate di ospedalizzazione per esacerbazioni polmonari
- necessità di terapia antibiotica
- effetti avversi

Outcomes “hard”

A direct measures of how a patient
feels, functions, or survives

Bucher H, Guyatt G, Cook D, et al: Surrogate outcomes. *In: The Users' Guide to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice.* Guyatt G, Rennie D, (Eds). Chicago, IL, AMA Publications, 2002

01 L'idea e il razionale

02 Obiettivi e priorità

03 Etica, innanzitutto

04 Dal quesito al progetto

05 L'esperimento: architettura

06 Lo studio osservazionale

07 Gli elementi dello studio:

Popolazione

Intervento

Confronto

Outcome

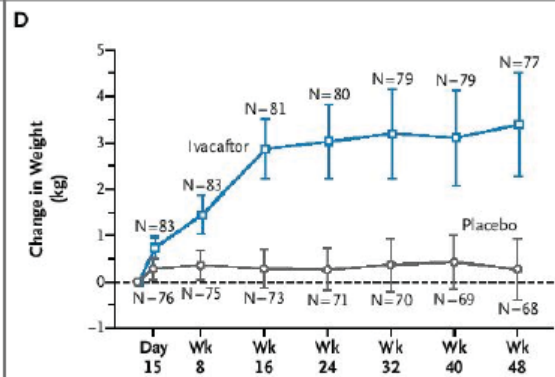
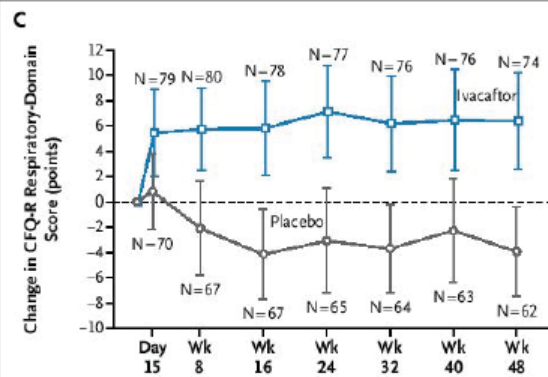
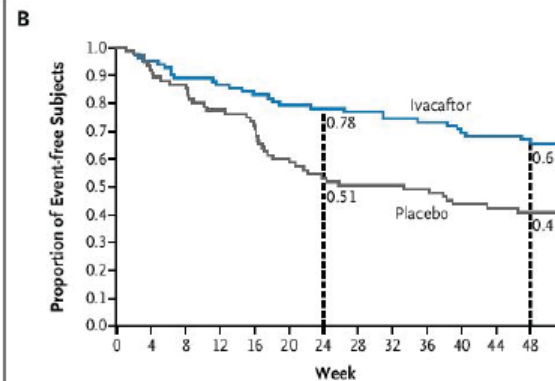
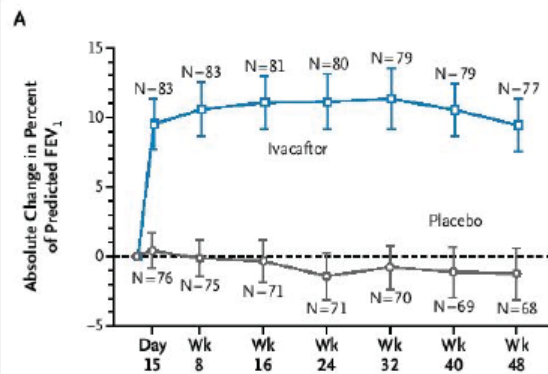
08 Misurare i risultati

09 Capire i risultati (grafici e tabelle...)

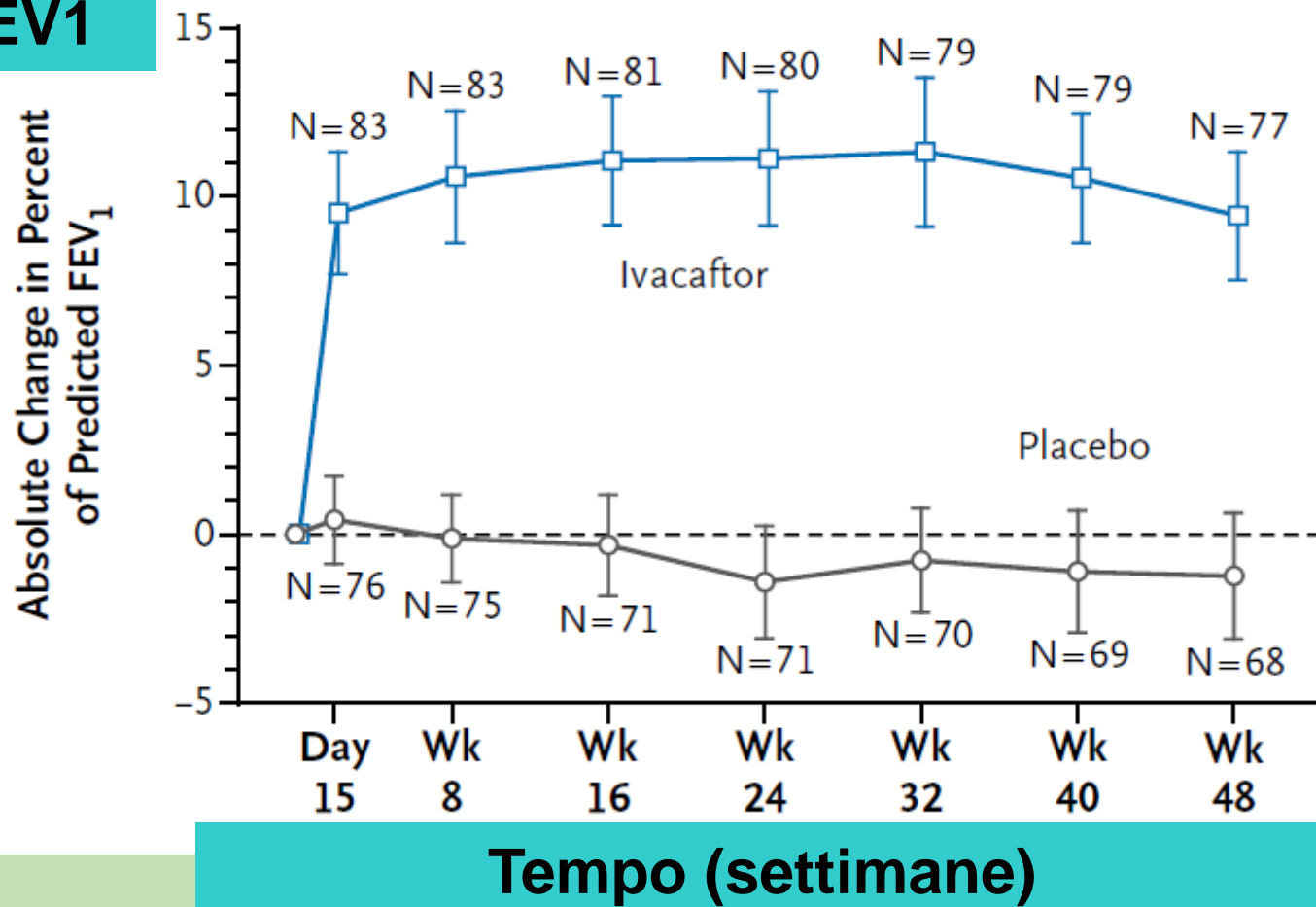
10 Portare i risultati nella vita quotidiana

Un esempio di risultati





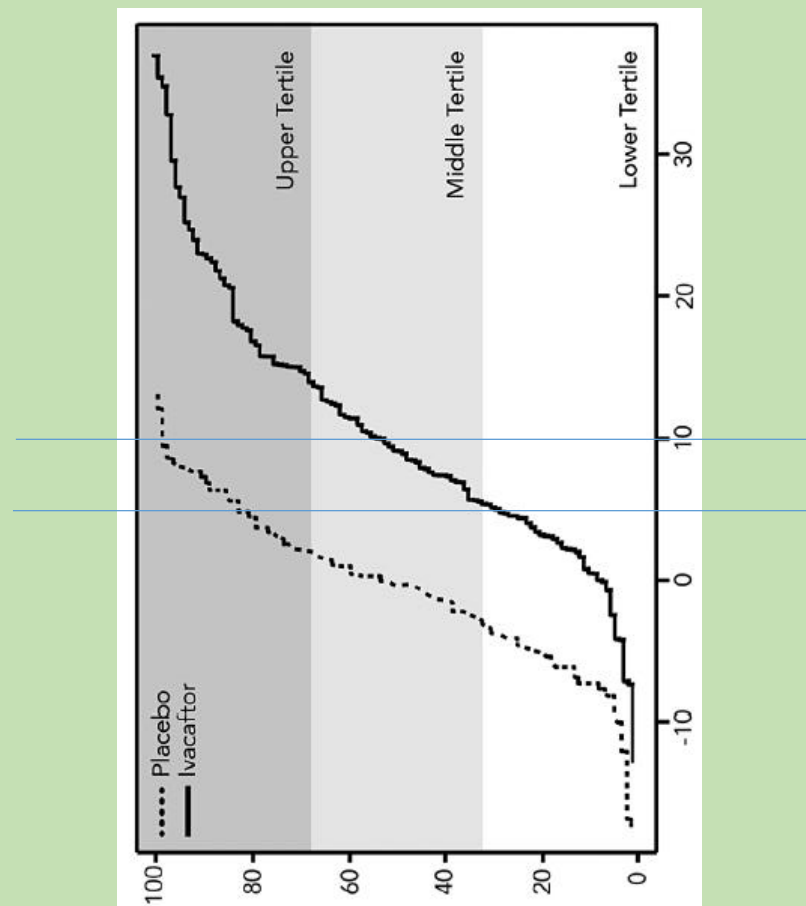
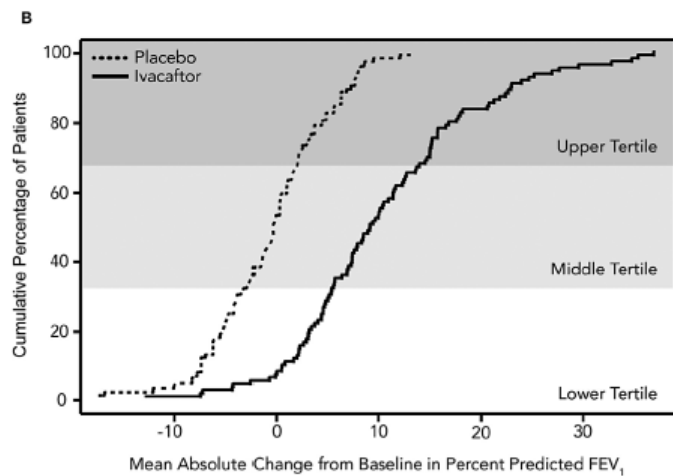
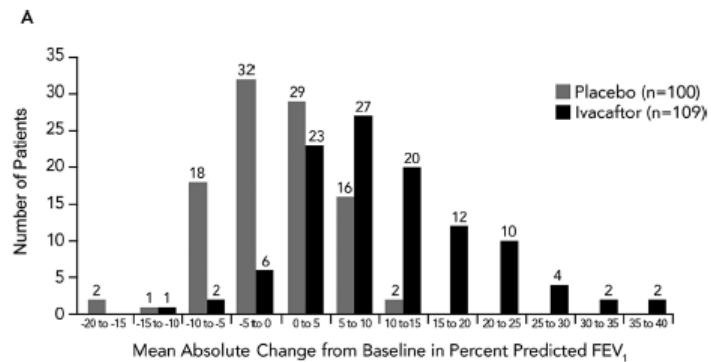
Variazione assoluta del FEV₁

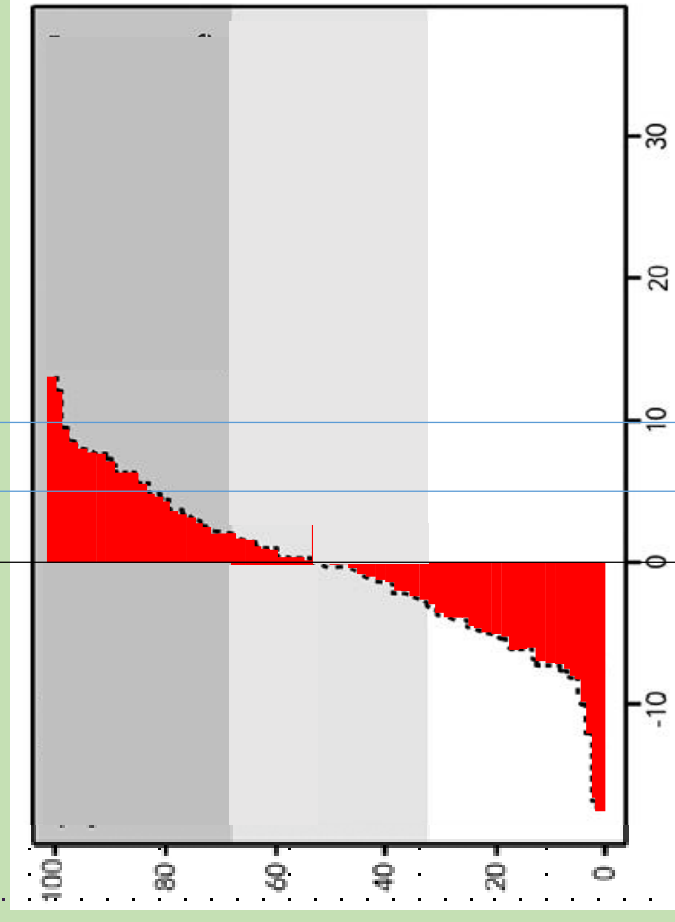
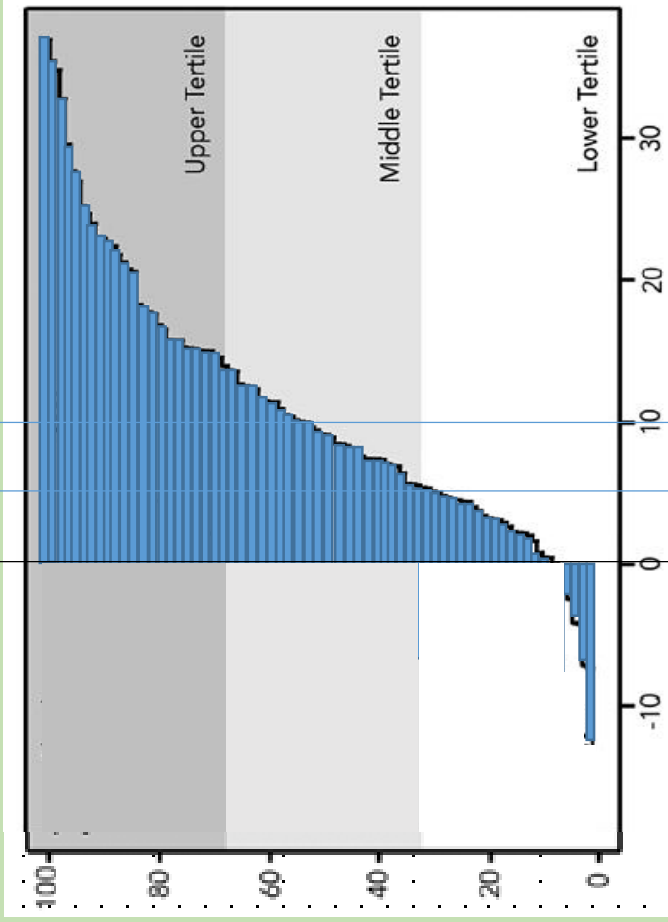


Efficacy Response in CF Patients Treated With Ivacaftor: Post-Hoc Analysis

Michael W. Konstan, MD,^{1*} Barry J. Plant, MD,² J. Stuart Elborn, MD,³ Sally Rodriguez, MS,⁴
Anne Munck, MD,⁵ Richard Ahrens, MD,⁶ and Charles Johnson, MD⁴

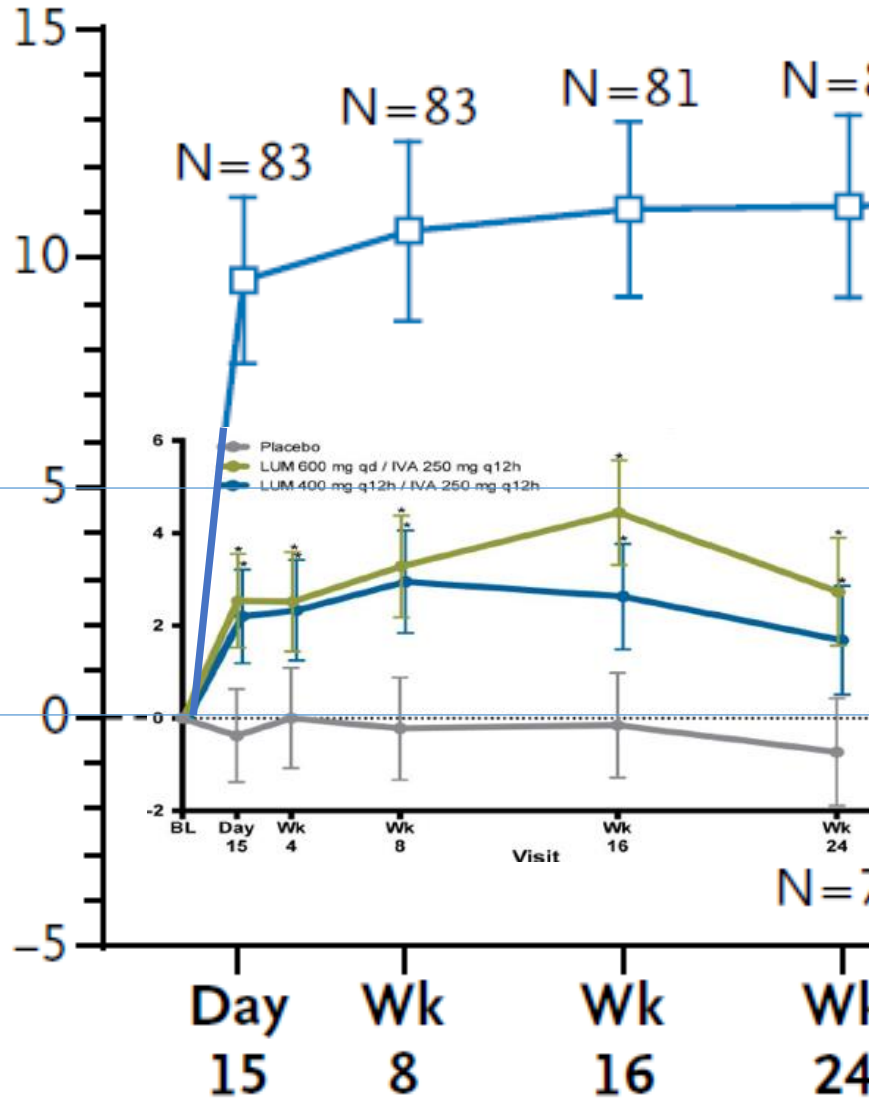
Summary. Clinical studies in patients with cystic fibrosis and *G551D-CFTR* showed that the group treated with ivacaftor had improved clinical outcomes. To better understand the effect of ivacaftor therapy across the distribution of individual FEV₁ responses, data from Phase 3 studies (STRIVE/ENVISION) were re-examined. In this post-hoc analysis of patients (n=209) who received 48 weeks of ivacaftor or placebo, patients were assigned to tertiles according to FEV₁ response. These groups were then used to evaluate response (FEV₁, sweat chloride, weight, CFQ-R, and pulmonary exacerbation). The number needed to treat (NNT) was calculated for specific thresholds for each outcome. Across all tertiles, numerical improvements in FEV₁, sweat chloride, CFQ-R and the frequency of pulmonary exacerbations were observed in ivacaftor-treated patients: the treatment difference versus placebo was statistically significant for all outcomes in the upper tertile and for some outcomes in the lower and middle tertiles. The NNT for a $\geq 5\%$ improvement in %predicted FEV₁ was 1.90, for a $\geq 5\%$ body weight increase was 5.74, and to prevent a pulmonary exacerbation was 3.85. This analysis suggests that the majority of patients with clinical characteristics similar to STRIVE/ENVISION patients have the potential to benefit from ivacaftor therapy. **Pediatr Pulmonol.** 2015;50:447–455. © 2015 Wiley Periodicals, Inc.





A

Absolute Change in Percent
of Predicted FEV₁



Kalydeco (IVA)
nella G551D

Orkambi
(IVA+LUMA)
nella F508del

Wainwright et al. Lumacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. N Engl J Med. 16;373(3):220–31.

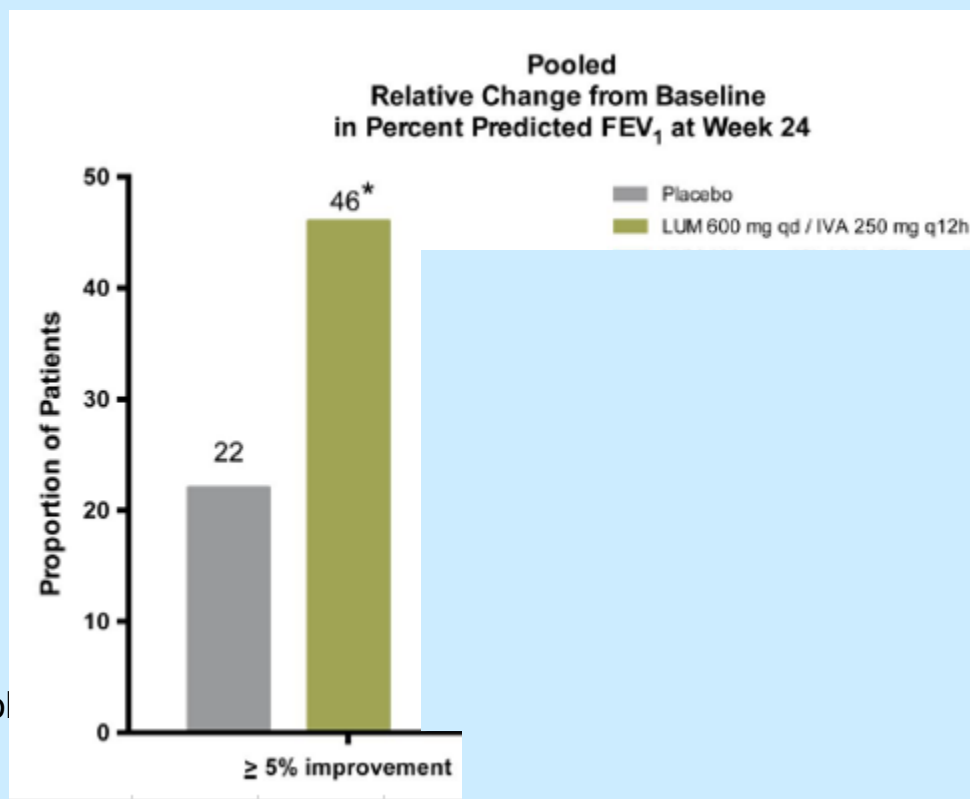
trattamento LUM 600 mg qd + IVA 250 mg q 12 h

vs

placebo

outcome = patients with $\geq 5\%$ improvement in relative change from baseline in % Predicted FEV₁ (w 24)

- 46% dei pazienti trattati
- 22% dei pazienti non trattati.



■ Rol

Guadagno legato alla terapia:
la differenza tra $46/100$ e $22/100$.

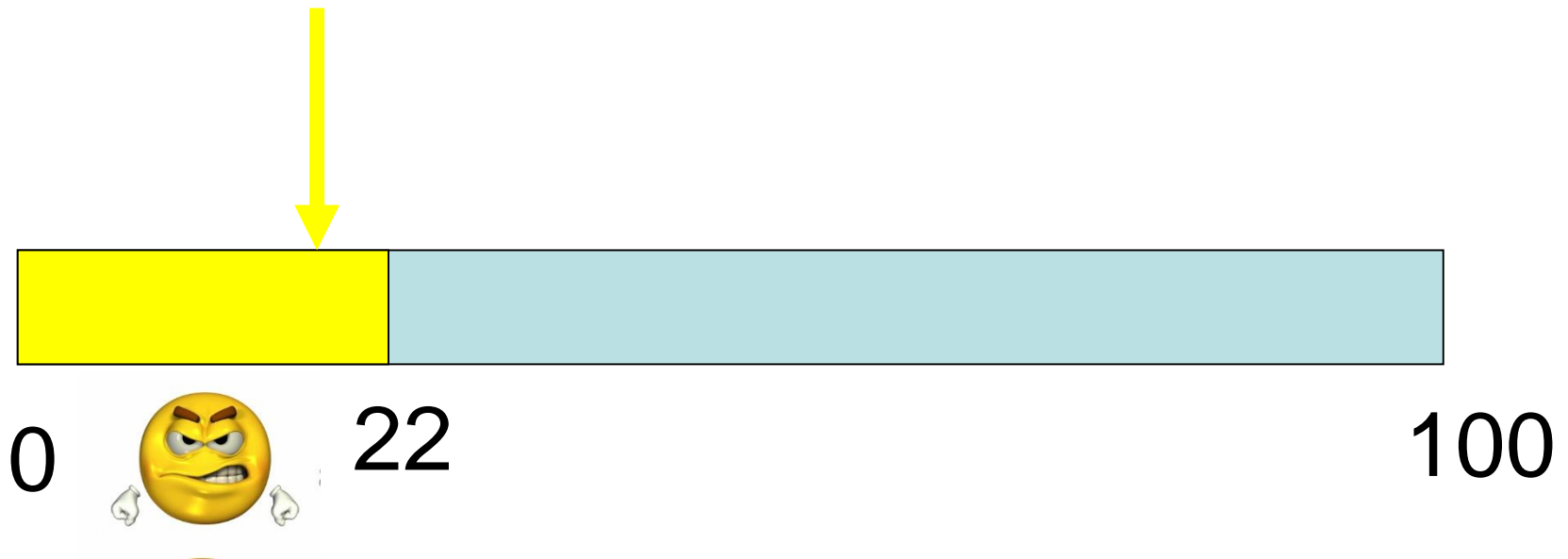
1) Analizziamo i rapporti tra rischi:

- (rischio = probabilità di successo)
- **rischio relativo** = $46\% / 22\% = 2,09$

(Intervallo di confidenza al 95% da 1,68 a 2,61)

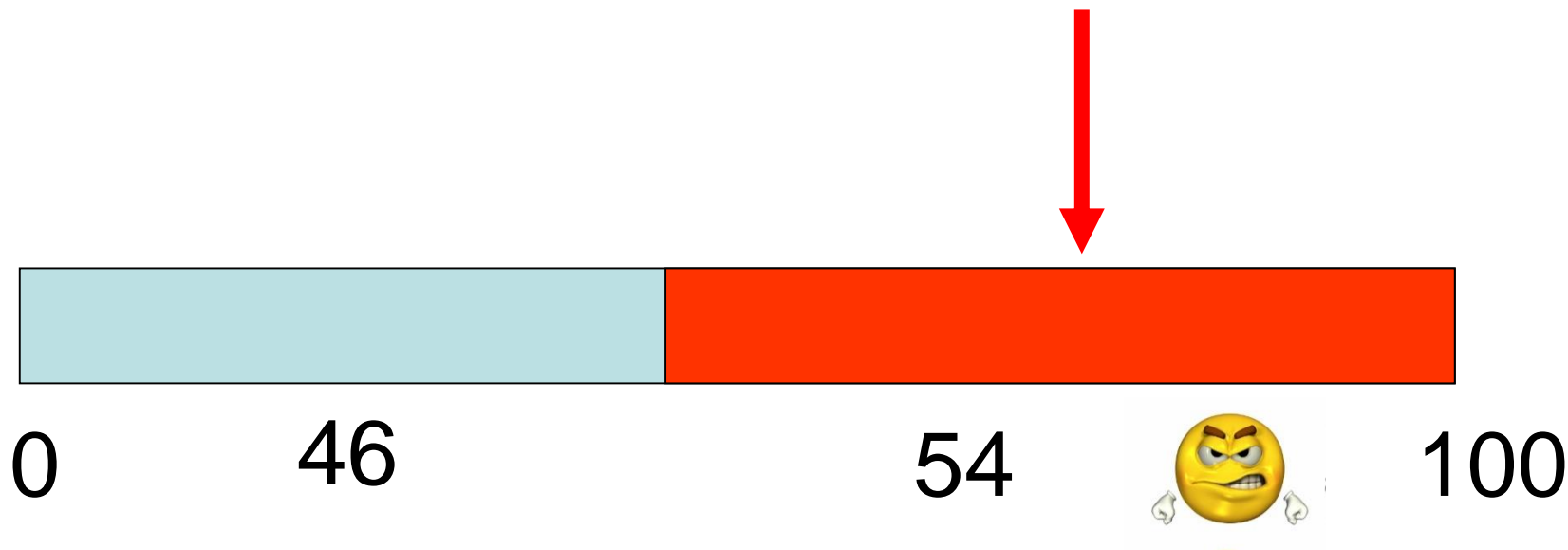
2) ragioniamo sulle differenze.

- A) in 22 pazienti circa ogni 100 trattati, il trattamento è inutile (esito positivo anche con il placebo)



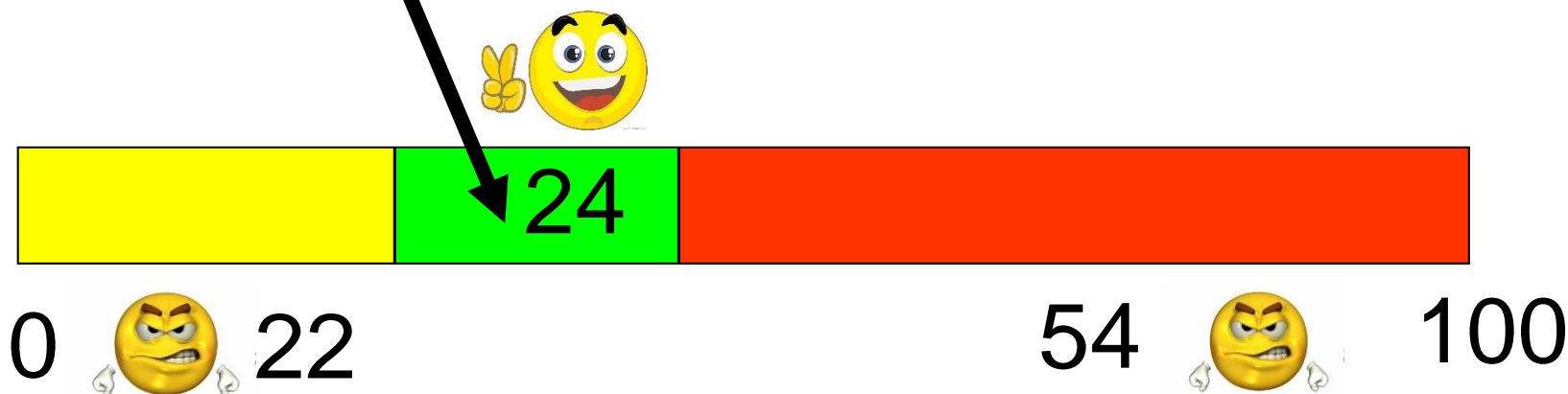
ragionare sulle differenze.

- B) in 54 pazienti su 100 trattati ($100 - 46$), il trattamento è inutile (inefficace, esito negativo nonostante il trattamento)



ragionare sulle differenze.

- C) in 24 pazienti circa ogni 100 trattati (differenza tra 46 e 22) il trattamento è utile. Questo è detto incremento assoluto del rischio
 $= 46\% - 22\% = 24\%$
(IC 95% da 1,1% a 37,8%).



Se dunque devo trattare 100 pazienti
per avere 24 successi,
quanti pazienti devo trattare (x)
per avere 1 successo?

$$100 : 24 = x : 1$$

NNT = Number needed to treat =
numero di soggetti da trattare per 1 beneficio:

$$x = 4 \text{ circa}$$

01 L'idea e il razionale

02 Obiettivi e priorità

03 Etica, innanzitutto

04 Dal quesito al progetto

05 L'esperimento: architettura

06 Lo studio osservazionale

07 Gli elementi dello studio:

Popolazione

Intervento

Confronto

Outcome

08 Misurare i risultati

09 Capire i risultati (grafici e tabelle...)

10 Portare i risultati nella vita quotidiana



Le decisioni devono tener conto,
oltre che dei risultati della letteratura
scientifica, criticamente valutati, anche
delle esigenze e preferenze dei pazienti
dell'esperienza dei curanti



Le domande da farsi...

- L'intervento proposto è disponibile, riproducibile, eticamente accettabile?
- I pazienti di ogni giorno sono simili a quelli che hanno partecipato allo studio?
- Quale utilità ne avranno?

Tenere conto dell'organizzazione delle cure

Contesto

Fattori favorenti

Fattori di ostacolo (barriere)

Leggi, norme, regolamenti

...
e dei pazienti

Valori

Preferenze

Cultura





Grazie