

LISTEN, THINK AND PLAN

Dichiaro di NON aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti da Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche

Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Definizione

La Sperimentazione Clinica è uno studio sull'uomo finalizzato a scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici e farmacodinamici di uno o più medicinali sperimentali, di dispositivi medici o di procedure e tecniche diagnostiche/terapeutiche, al fine di individuarne i benefici e le eventuali reazioni avverse.

SPERIMENTAZIONE CLINICA CONTROLLATA (RCT)

Esperimento **pianificato** che coinvolge pazienti ed è disegnato per valutare il trattamento più appropriato di futuri pazienti con una determinata patologia.

Oggetto della presentazione

- Identificare gli strumenti per una lettura critica dei risultati
- Chiarire il significato di alcuni termini frequentemente utilizzati per descrivere la metodologia ed i risultati di un trial

Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Trial guidelines and regulatory requirements should be followed as appropriate.

- International Conference on Harmonization guidelines for Good Clinical Practice (ICH–GCP, 2005)
- Declaration of Helsinki (Declaration of Helsinki, 2005), the EU Clinical
- Trials Directive (EUCTD, 2001) and the US Food and Drug
- Administration (FDA) Regulations Relating to Good Clinical Practice and Clinical Trials (FDA, 2005)

Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Societa Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

L'organizzazione ed il disegno del trial possono variare e dipendono da chi propone il trial

Chi propone un trial?

- Compagnie farmaceutiche
- Clinici
- Organizzazioni no profit governative o non governative
- Autorità sanitarie

Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

LISTEN, THINK AND PLAN

- Tipicamente le compagnie farmaceutiche conducono trials finalizzati ad ottenere la licenza per nuovi farmaci, oppure finalizzati a documentare una nuova indicazione per farmaci già in commercio.
- Clinical trials promossi dai clinici possono essere disegnati per chiarire quale sia il migliore uso e rapporto costo/efficacia di una terapia e spesso possono utilizzare “vecchi” farmaci con scarso valore commerciale
- Le organizzazioni sanitarie no profit possono testare interventi di sanità pubblica (i.e vaccini) o campagne di screening etc..

LISTEN, THINK AND PLAN

Per fini commerciali i trials sono classificati in fasi determinate dalla industria farmaceutica e basate sulle quattro fasi dello sviluppo di un farmaco (fase I-IV)



FASE I - ORIENTATA AL FARMACO

Per avviare questi studi, il farmaco deve aver superato il vaglio dei dati di tossicità pre-clinica e di sviluppo farmaceutico.

OBIETTIVI

- Farmacocinetica
- Tollerabilità (Dose massima tollerata)
- Farmacodinamica (modificazioni di parametri fisiologici)

SOGGETTI

- Volontari (sani oppure con la patologia per cui è stato sviluppato il farmaco) ($n=100-200$)

DISEGNO

- Non controllato

Diapositiva preparata da OLGA VAGCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

FASE II – STUDI TERAPEUTICI ESPLORATIVI

- **OBIETTIVO**

- Saggiare l'attività farmacologica in pazienti selezionati.

- **SOGGETTI**

- Pazienti accuratamente selezionati (N=500-600) con la patologia per la quale il farmaco è effettivamente indicato

- **DISEGNO**

- FASE IIA aperto (non controllato)
 - FASE IIB controllato

Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

FASE III – ORIENTATA AI PAZIENTI -STUDI DI EFFICACIA-

• OBIETTIVI

- Valutazione dell'efficacia terapeutica
- Conferma della tollerabilità
- Farmacocinetica in popolazioni speciali (insufficienze d'organo, bambini, anziani)
- Valutazione delle interazioni principali

• SOGGETTI

- Pazienti (N=2000-4000) incluse popolazioni speciali (anziani, bambini, insufficienza renale/epatica)

• DISEGNO

- Randomizzato e controllato, eventualmente in cieco

Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

FASE IV – USO TERAPEUTICO- POST-REGISTRATIVO

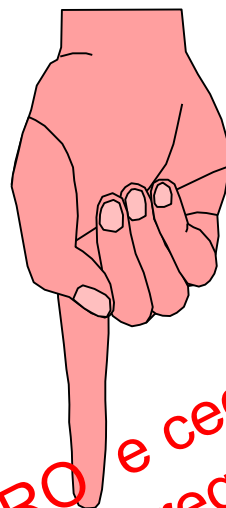
• OBIETTIVI

- Verifica dell'efficacia ma soprattutto della tollerabilità in un campione più numeroso e più aderente alla realtà della popolazione di pazienti.
- Se condotta correttamente è una fase conoscitiva importantissima

• DISEGNO

- Randomizzato e controllato, eventualmente in cieco

Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



**Il paradigma per gli studi di efficacia post-registrativi
è rappresentato dalle sperimentazioni cliniche
controllate
randomizzate
in doppio cieco con placebo o farmaco attivo**

Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Randomized clinical trials are scientific investigations that examine and evaluate the safety and efficacy of new drugs, devices, tests, or lifestyle interventions using human subjects.

The primary aim of most clinical trials is to provide an unbiased evaluation of the merits of using one or more treatment options for a given disease or condition of interest.

→ The results that these clinical trials generate are considered to be the most robust data in the era of evidence-based medicine.

Popolazione bersaglio

Assegnazione del trattamento

Gruppo sperimentale

Gruppo di controllo

Esposto
all'intervento

Non esposto
all'intervento

Follow up

Follow up

Risultato

Risultato

Selection bias

Performance bias

Exclusion bias

Detection bias

Preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

LE PAROLE CHIAVE DEGLI RCT

ESPERIMENTO PIANIFICATO

E' fondamentale un protocollo ed un manuale delle operazioni nei quali sono state predefinite le linee di comportamento principali, sia per quanto riguarda il disegno (criteri di eleggibilità, regimigi terapeutici, valutazione compliance e tossicità, ecc.), ed analisi dei dati.

SIGNIFICATO DEL PROTOCOLLO

Guidare la conduzione dell'esperimento ed evitare l'interferenza dello sperimentatore

RANDOMIZZAZIONE

Tecnica che garantisce che ogni soggetto abbia una probabilità prestabilita (abituamente la stessa probabilità) di essere assegnato ad ognuno dei trattamenti in studio, senza tuttavia che sia possibile prevedere quale di essi riceverà.

In altre parole, la verifica dell'eleggibilità del paziente e la decisione di inserirlo nella sperimentazione devono precedere l'arruolamento e l'assegnazione ad uno dei bracci dello studio.

I metodi più utilizzati sono le buste chiuse e la randomizzazione telefonica centralizzata.

Tuttavia solo quest'ultima fornisce la garanzia che il clinico non possa conoscere a priori a quale braccio il paziente verrà assegnato.

- La randomizzazione non garantisce la comparabilità
 possibile effetto del CASO

Stratificazione per fattori prognostici

Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

LE PAROLE CHIAVE DEGLI RCT

CECITA'

- Aperto
- Cieco singolo
- Doppio cieco
- Triplo cieco

Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Perché utilizzare gli studi in doppio cieco?

si definiscono in doppio cieco quelle sperimentazioni in cui né il paziente, né il medico o il valutatore sono a conoscenza di quale sia il trattamento somministrato.

Il paziente:

Se il paziente sa di ricevere un nuovo trattamento, ciò può essere positivo psicologicamente. Al contrario, il paziente che sa di essere sottoposto al trattamento standard (o a nessun trattamento), può reagire negativamente, soprattutto se è a conoscenza che altri pazienti “privilegiati” ricevono un trattamento innovativo.

Questo può determinare gradi diversi di adesione/abbandono dello studio.

Perché utilizzare gli studi in doppio cieco?

Il medico

Se il medico sa che un paziente sta ricevendo un nuovo trattamento, potrebbe seguirne l'andamento con più attenzione di quanto farebbe con la terapia standard.

Se il medico sa che un paziente sta ricevendo il trattamento standard o nessun trattamento, potrebbe essere portato ad utilizzare cure supplementari.

L'entusiasmo (o la sfiducia) per un nuovo trattamento potrebbe essere trasmesso al paziente, influenzandone l'atteggiamento.

Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Perché utilizzare gli studi in doppio cieco?

Il valutatore

È di fondamentale importanza che in una sperimentazione chi valuta la risposta del paziente sia obiettivo al massimo.

Di conseguenza, la conoscenza del trattamento ricevuto da ogni singolo paziente può creare grossi problemi legati alle aspettative di beneficio di un nuovo trattamento.

N.B. In molti studi è presente un *end-point adjudication committee*, costituito da esperti esterni allo studio, che valutano in cieco la documentazione a supporto di un evento.

Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Perché utilizzare il placebo?

Effetto placebo → *Effetto attribuibile a fattori diversi dal contenuto dell'intervento in studio.*

- Il fatto di assumere un trattamento può in sé produrre dei benefici al paziente.
- L'uso del placebo minimizza il problema dell'ascertainment bias.
- I pazienti nel gruppo di controllo potrebbero essere meno inclini a seguire le raccomandazioni e potrebbero abbandonare lo studio con maggiore facilità.
- I clinici partecipanti potrebbero essere tentati a fornire al gruppo di controllo una qualche forma di "cura compensativa".

Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Perché utilizzare il placebo?

- Il fatto di assumere un trattamento può in sé produrre dei benefici al paziente, L'uso del placebo **è essenziale** per valutare se un intervento ha degli effetti che vanno al di là di questo effetto.
- **L'uso del placebo non è etico in presenza di altri trattamenti di provata efficacia**
- L'effetto placebo può variare enormemente in relazione a caratteristiche del medico, del paziente, del farmaco e della precedente esposizione ad altri trattamenti
- Gli RCT con placebo hanno un'elevata validità interna, ma scarsa generalizzabilità clinica, in quanto nella pratica clinica il medico non è chiamato a scegliere fra un trattamento e un placebo

Il gruppo di controllo può assumere un farmaco attivo

Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

STUDI SPERIMENTALI- procedure per minimizzare i bias

bias selezione → randomizzazione

bias di informazione → placebo

bias di informazione → in cieco

double blind

placebo controlled

randomized trials

Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

L'IMPORTANZA DELLA DEFINIZIONE DEGLI END-POINT

A seconda delle fasi di sviluppo di una tecnologia (sia essa un farmaco o un altro tipo di intervento), gli end-point devono essere in grado di misurare:

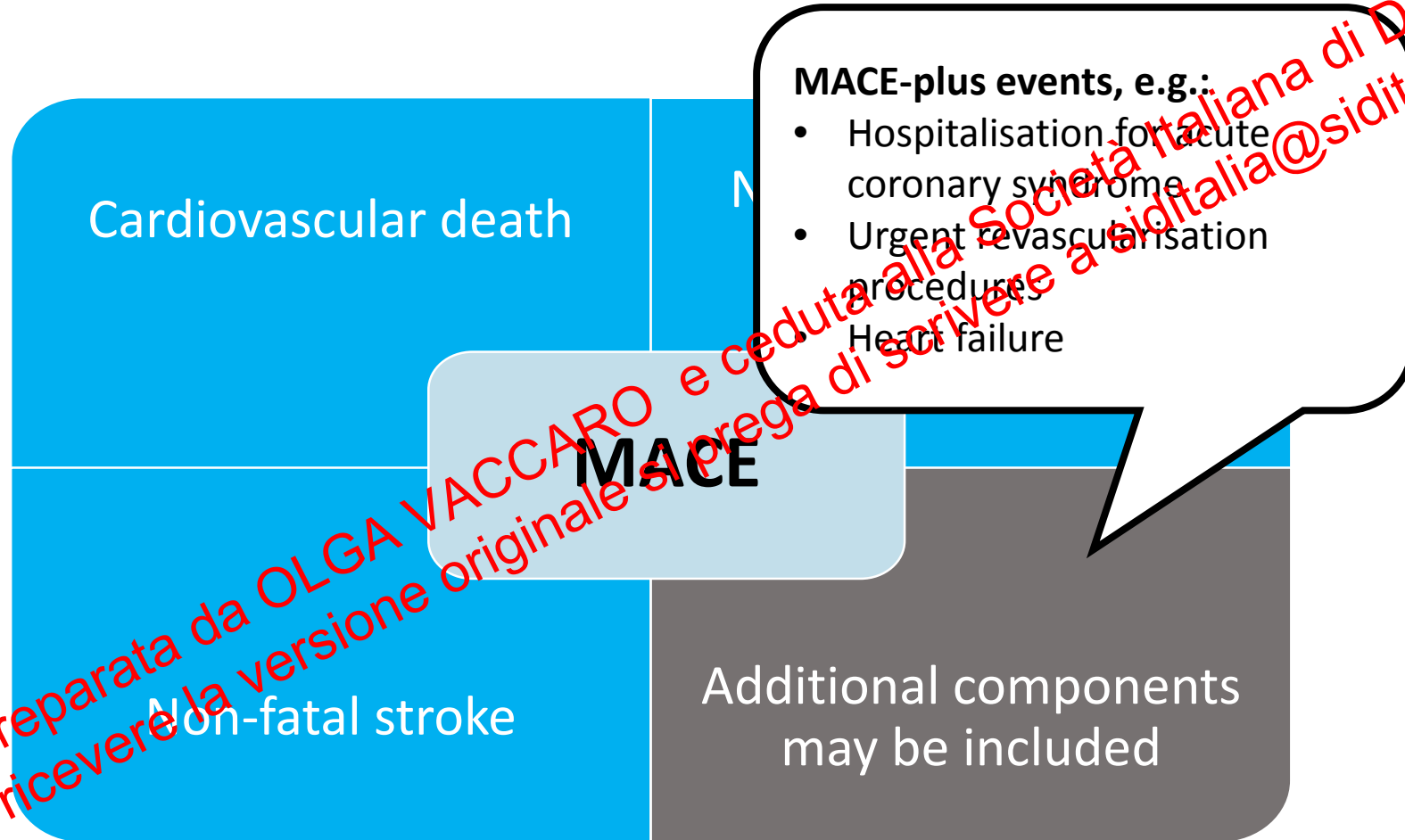
- Tossicità/tollerabilità
- Effetti a breve termine
- Effetti a lungo termine
- Combinazione degli stessi

} Su parametri clinici
Sul benessere fisico-funzionale
Sulla qualità della vita

Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

ENDPOINT MAGGIORI

Major Adverse Cardiovascular Events



Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

ENDPOINT SURROGATI

“Un endpoint surrogato è una misura di laboratorio o un segno obiettivo usato come sostituto di un end point clinicamente significativo, che misura direttamente le misure soggettive, le funzioni, o la sopravvivenza di un paziente”

Food and Drug Administration

Un effetto su un endpoint surrogato non è di per sé di nessun valore per il paziente. Lo diventa solo se esso causa o predice un miglioramento nei risultati (es. minori infarti, ictus, o decessi).

Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a olgiditalia@siditalia.it

ENDPOINT INTERMEDI

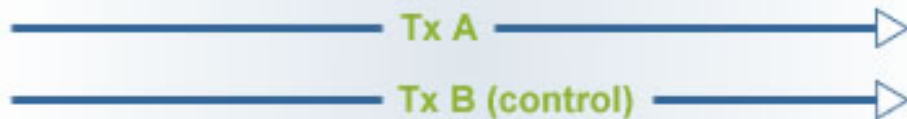
Gli end point surrogati vengono spesso confusi con gli endpoint intermedi. Questi ultimi rappresentano reali endpoint clinici (misure di sintomi o funzioni come ad es. sintomi di ipoglicemia, frequenza di episodi di angina, test da sforzo), ma non costituiscono l'endpoint finale.

Un miglioramento in un end point intermedio è importante per il paziente, anche se esso non determina una riduzione della mortalità o della morbidità.

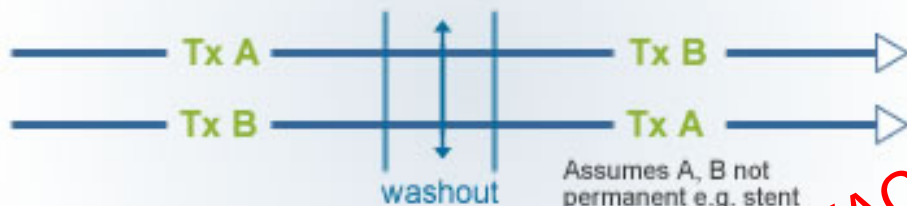
Tuttavia, anche l'uso di end points intermedi può portare a conclusioni errate.

LISTEN, THINK AND PLAN

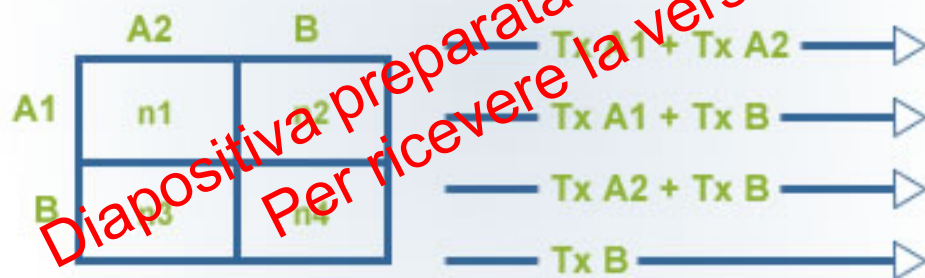
1. Parallel



2. Crossover



3. Factorial



Note: Cluster randomized trials can be any of the previously mentioned designs.

Trials :

Principali disegni di studio

Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI

Tendenza a semplificazione in conclusione binaria:
positivo/negativo

L'outcome è positivo o negativo?

-focalizzazione sul valore di significatività ($P \text{ value} < 0.05$),
che non è requisito sufficiente per modificare la pratica
clinica

Necessità di valutare la totalità delle evidenze , incluso la
definizione degli outcome secondari, la sicurezza (safety),
l'ampiezza e la qualità del trial.

Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

LISTEN, THINK AND PLAN

Table 1. Key Questions to Ask When the Primary Outcome Is Positive.

Does a P value of <0.05 provide strong enough evidence?

What is the magnitude of the treatment benefit?

Is the primary outcome clinically important (and internally consistent)?

Are secondary outcomes supportive?

Are the principal findings consistent across important subgroups?

Is the trial large enough to be convincing?

Was the trial stopped early?

Do concerns about safety counterbalance positive efficacy?

Is the efficacy-safety balance patient-specific?

Are there flaws in trial design and conduct?

Do the findings apply to my patients?

Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

LISTEN, THINK AND PLAN

- Risultato statisticamente significativo, ma clinicamente non rilevante
- Attenzione agli intervalli di confidenza
- Attenzione a rischio relativo verso rischio assoluto

Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JUNE 18, 2015

VOL. 372 NO. 25

Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes

METHODS

We conducted a double-blind, randomized trial involving 18,144 patients who had been hospitalized for an acute coronary syndrome within the preceding 10 days and had LDL cholesterol levels of 50 to 100 mg per deciliter (1.3 to 2.6 mmol per liter) if they were receiving lipid-lowering therapy or 50 to 125 mg per deciliter (1.3 to 3.2 mmol per liter) if they were not receiving lipid-lowering therapy. The combination of simvastatin (40 mg) and ezetimibe (10 mg) (simvastatin–ezetimibe) was compared with simvastatin (40 mg) and placebo (simvastatin monotherapy). The primary end point was a composite of cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, unstable angina requiring rehospitalization, coronary revascularization (≥ 30 days after randomization), or nonfatal stroke. The median follow-up was 6 years.

RESULTS

The median time-weighted average LDL cholesterol level during the study was 53.7 mg per deciliter (1.4 mmol per liter) in the simvastatin–ezetimibe group, as compared with 69.5 mg per deciliter (1.8 mmol per liter) in the simvastatin-monotherapy group ($P<0.001$). The Kaplan–Meier event rate for the primary end point at 7 years was 32.7% in the simvastatin–ezetimibe group as compared with 34.7% in the simvastatin-monotherapy group (absolute risk difference, 2.0 percentage points; hazard ratio, 0.936; 95% confidence interval, 0.89 to 0.99; $P=0.016$). Rates of pre-specified muscle, gallbladder, and hepatic adverse effects and cancer were similar in the two groups.

HR 0.94, 95% CI 0.89-0.99; $p<0.016$

Primary end point events

32.7% vs 34.7%; -2%

Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

📧 Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial

Methods We did a randomised multicentre trial of 1810 patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes (mean age 62 years, 38% women). Patients were assigned an early intervention or conservative strategy. The antithrombin agent in both groups was enoxaparin. The co-primary endpoints were a combined rate of death, non-fatal myocardial infarction, or refractory angina at 4 months; and a combined rate of death or non-fatal myocardial infarction at 1 year. Analysis was by intention to treat.

Findings At 4 months, 86 (9.6%) of 895 patients in the intervention group had died or had a myocardial infarction or refractory angina, compared with 133 (14.5%) of 915 patients in the conservative group (risk ratio 0.66, 95% CI 0.51–0.85, $p=0.001$). The difference was mainly due to a halving of refractory angina in the intervention group. Death or myocardial infarction was similar in both treatment groups at 1 year (68 [7.6%] vs 76 [8.3%], respectively; risk ratio 0.91, 95% CI 0.67–1.25, $p=0.58$). Symptoms of angina improved and use of antianginal medications significantly reduced with the interventional strategy ($p<0.0001$).

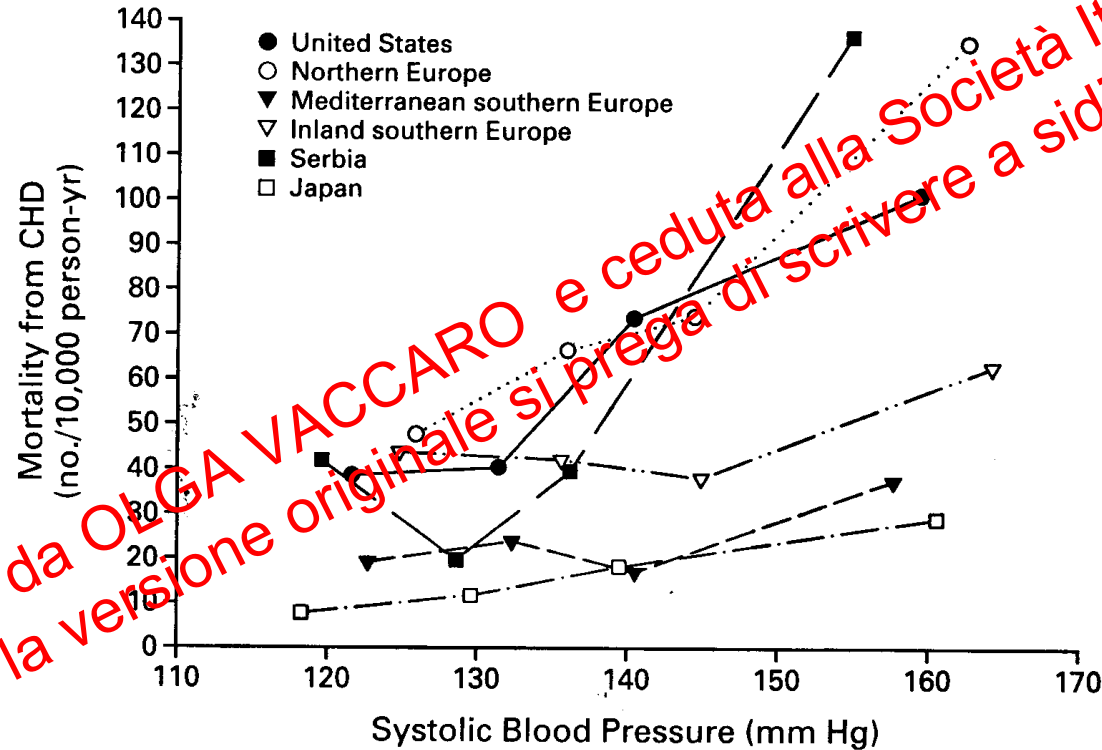
HR 0.66, 95% CI 0.51-0.85; $p<0.001$

Primary end point events

9.6% vs 14.5%; -4.9%

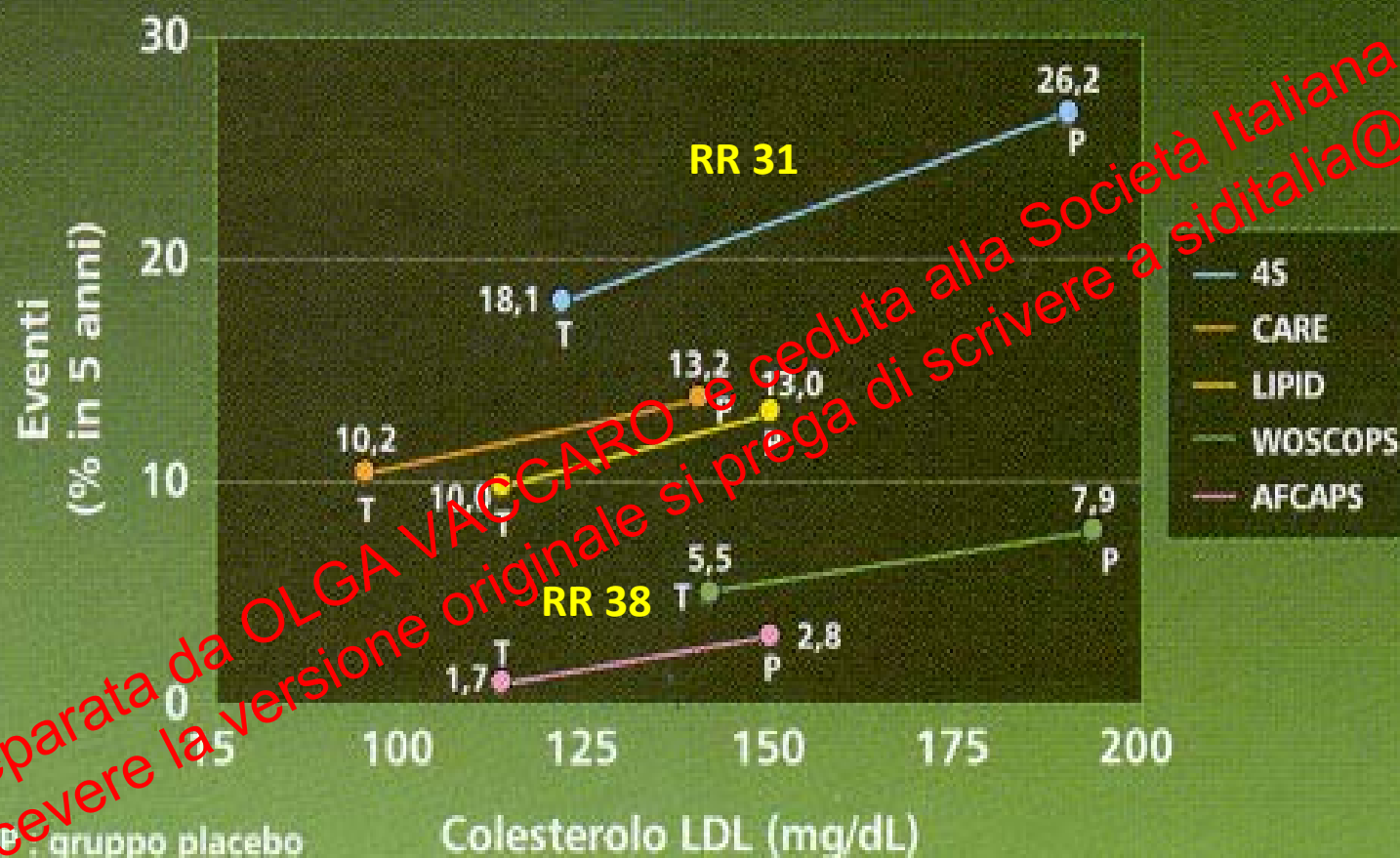
Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

**Twenty-five-Year follow up of the Seven Countries Study:
CHD mortality per baseline systolic blood pressure quartile,
adjusted for age, cigarette smoking and serum cholesterol**



Van den Hoogen, NNEJM 2000

Incidenza degli eventi coronarici e riduzione del colesterolo LDL: gli studi CARE, LIPID, 4S, WOSCOPS e AFCAPS



P : gruppo placebo
T : trattamento attivo

Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Incidenza di eventi coronarici e riduzione del rischio relativo in studi di prevenzione primaria e secondaria con statine

STUDIO	Prevenzione	LDL colesterolo basale	Riduzione RR	Eventi (%)	NNT #
4S	Secondaria	180	-31	26 vs 18.1	12
LIPID	Secondaria	152	-24	13.0 vs 10.0	30
CARE	Secondaria	139	-24	13.2 vs 10.2	34
WOSCOPS	Primaria	192	-31	7.9 vs 5.0	46
AFCAPS/TextCAPS	Primaria	150	-38	2.8 vs 1.7	50

* Placebo vs trattamento

NNT= Number Needed to treat

COME CALCOLARE L'NNT Number Needed to Treat

EER: experimental event rate

➡ incidenza di eventi nel gruppo sperimentale

CER: control event rate

➡ incidenza di eventi nel gruppo di controllo

ARR: absolute risk reduction
(CER-EER)

$$NNT = \frac{1}{ARR}$$

numero di pazienti che è necessario
trattare per prevenire un evento

1° esempio:

gruppo sperimentale : incidenza eventi: 10%
controllo : 20%

riduzione relativa del rischio: $20\% / 10\% = 50\%$
riduzione assoluta: $20\% - 10\% = 10\%$
NNT: $1/0.10 = 10$

2° esempio:

gruppo sperimentale: incidenza eventi: 1%
controllo : 2%

riduzione relativa del rischio: $2\% / 1\% = 50\%$
riduzione assoluta: $2\% - 1\% = 1\%$
NNT: $1/0.01 = 100$

LISTEN, THINK AND PLAN

Table 1. Key Questions to Ask When the Primary Outcome Is Positive.

Does a P value of <0.05 provide strong enough evidence?

What is the magnitude of the treatment benefit?

Is the primary outcome clinically important (and internally consistent)?

Are secondary outcomes supportive?

Are the principal findings consistent across important subgroups?

Is the trial large enough to be convincing?

Was the trial stopped early?

Do concerns about safety counterbalance positive efficacy?

Is the efficacy-safety balance patient-specific?

Are there flaws in trial design and conduct?

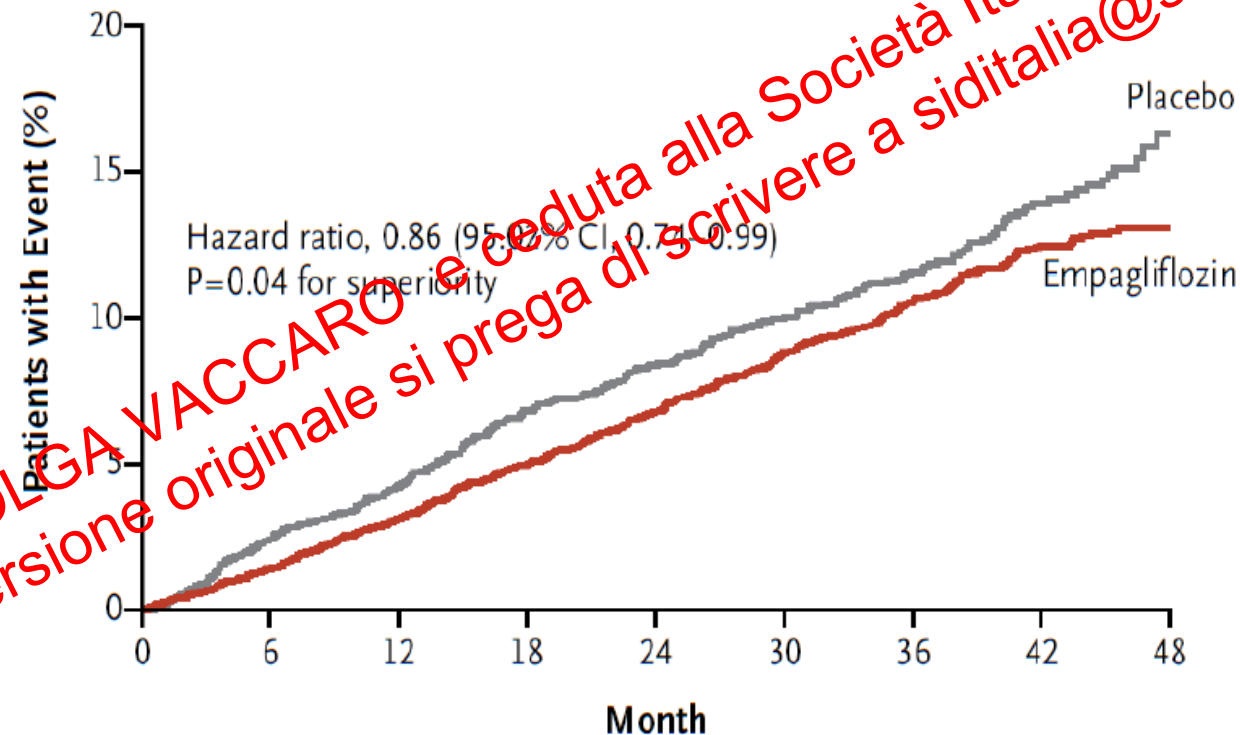
Do the findings apply to my patients?

Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

A Primary Outcome

Primary outcome
morte per cause CV
infarto non fatale
stroke non fatale

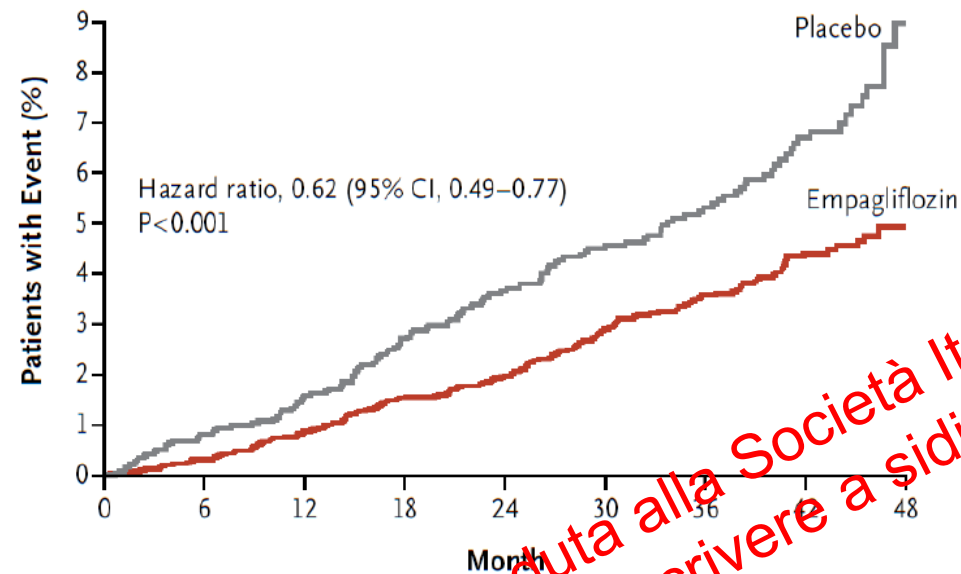


No. at Risk

Empagliflozin	4687	4580	4455	4328	3851	2821	2359	1534	370
Placebo	2333	2256	2194	2112	1875	1380	1161	741	166

Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

B Death from Cardiovascular Causes



No. at Risk

Empagliflozin	4687	4651	4608	4556	4135	3079	2617	1722	414
Placebo	2333	2303	2260	2243	2012	1503	1281	825	177

D Hospitalization for Heart Failure

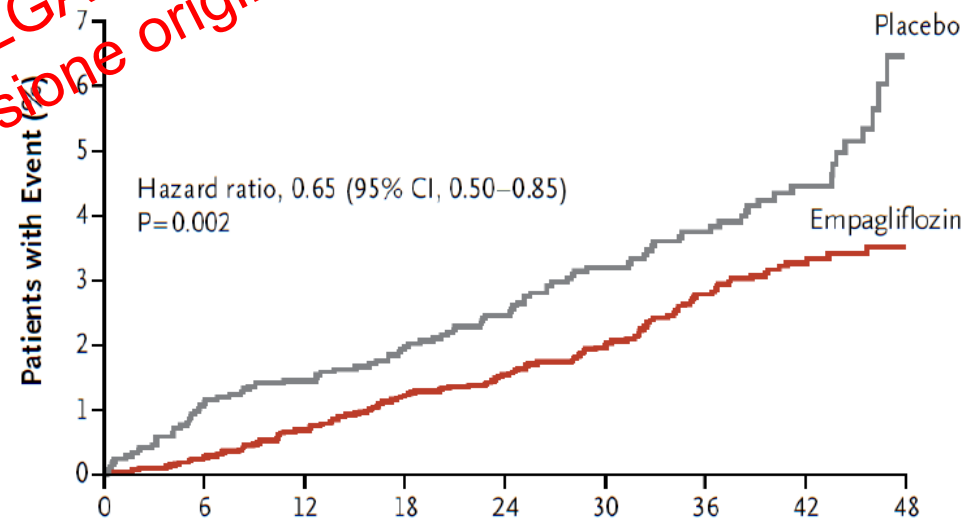


Table 1. Primary and Secondary Cardiovascular Outcomes.

Outcome	Placebo (N=2333)		Empagliflozin (N=4687)		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	no. (%)	rate/1000 patient-yr	no. (%)	rate/1000 patient-yr		
Fatal or nonfatal myocardial infarction excluding silent myocardial infarction	126 (5.4)	19.3	223 (4.8)	16.8	0.87 (0.70–1.09)	0.23
Nonfatal myocardial infarction excluding silent myocardial infarction	121 (5.2)	18.5	223 (4.5)	16.0	0.87 (0.70–1.09)	0.22
Silent myocardial infarction†	5 (1.2)	5.4	38 (1.6)	7.0	1.28 (0.70–2.33)	0.42
Hospitalization for unstable angina	66 (2.8)	10.0	133 (2.8)	10.0	0.99 (0.74–1.34)	0.97
Coronary revascularization procedure	186 (8.0)	29.1	329 (7.0)	25.1	0.86 (0.72–1.04)	0.11
Fatal or nonfatal stroke	69 (3.0)	10.5	164 (3.5)	12.3	1.18 (0.89–1.56)	0.26
Nonfatal stroke	60 (2.6)	9.1	150 (3.2)	11.2	1.24 (0.92–1.67)	0.16
Transient ischemic attack	23 (1.0)	3.5	39 (0.8)	2.9	0.85 (0.51–1.42)	0.54

LISTEN, THINK AND PLAN

Table 1. Key Questions to Ask When the Primary Outcome Is Positive.

Does a P value of <0.05 provide strong enough evidence?

What is the magnitude of the treatment benefit?

Is the primary outcome clinically important (and internally consistent)?

Are secondary outcomes supportive?

Are the principal findings consistent across important subgroups?

Is the trial large enough to be convincing?

Was the trial stopped early?

Do concerns about safety counterbalance positive efficacy?

Is the efficacy-safety balance patient-specific?

Are there flaws in trial design and conduct?

Do the findings apply to my patients?

Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

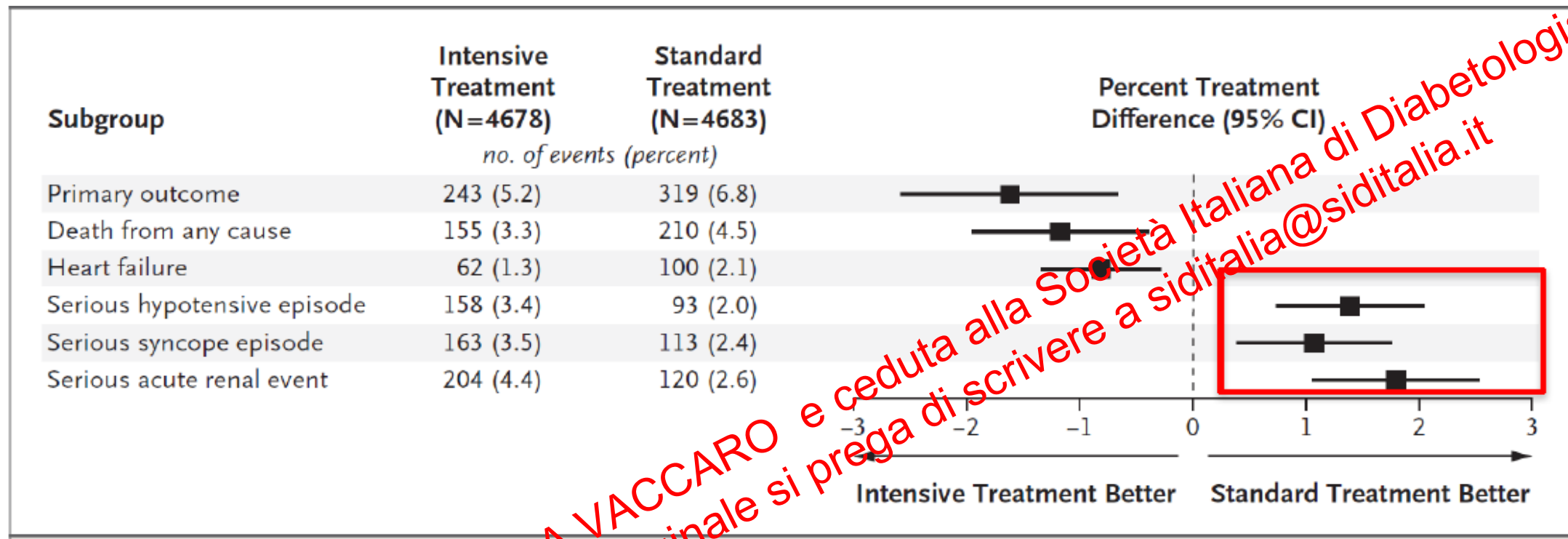


Figure 3. Balancing Efficacy and Safety Outcomes in SPRINT.

In the SPRINT trial, among 9361 selected patients with a systolic blood pressure of 130 mm Hg or more who were randomly assigned to intensive treatment (a systolic blood-pressure target of <120 mm Hg) or standard treatment (a target of <140 mm Hg), intensive treatment resulted in a substantially lower rate of the composite primary outcome of myocardial infarction, other acute coronary syndrome, stroke, heart failure, or cardiovascular death than standard treatment and in lower rates of all-cause death and heart failure. However, intensive treatment was associated with significantly higher rates of serious adverse events related to hypotension, syncope, and acute kidney injury. Data are from the SPRINT Research Group.³¹

conclusioni

- Il trial clinico controllato randomizzato è uno studio complesso
- La lettura di questi studi deve essere accurata ed articolata

Non ci sono regole precise, ma

- Limitarsi alla significatività statistica è riduttivo
- Lavalutazione e comprensione della metodologia sono fondamentali
- Dati su outcomes secondari e di safety possono essere altrettanto rilevanti quanto quelli sull'outcome primario

Domande

?

Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it