



ATTI DEL CONVEGNO

**“LE BASI SCIENTIFICHE
DELLA CONOSCENZA MEDICA”**

ASPETTI DI EPIDEMIOLOGIA E STATISTICA

ASCOLI PICENO - 22 Ottobre 2005

Sala degli Specchi

Associazione Industriale della Provincia

***Scuola Multidisciplinare di Formazione Aggiornamento e Qualificazione
in Fisiopatologia del Tratto Genitale e Malattie a Trasmissione Sessuale***

Riconosciuta dalla I.U.S.T.I. - EUROPE

International Union Against Sexually Transmitted Infections

Union Internationale Contre Les Infections Sexuellement Transmises

CONSIGLIO DIRETTIVO DELLA SCUOLA:

Dott. Mario Peroni - Ascoli Piceno

Dott. Clara Lamieri - Ascoli Piceno

Dott. Amos Ciabattoni - Roma

Dott. Fabrizio Fabiano - San Severo (FG)

Dott. Fabrizio Sebastiani - Ascoli Piceno

Dott. Paolo Visci - Pescara

- I testi presenti in questo volume sono stati riprodotti da dischetto così come inviati dagli Autori di cui rispecchiano il pensiero.

- © Copyright 2005
Scuola Multidisciplinare di Formazione Aggiornamento
e Qualificazione in Fisiopatologia del Tratto Genitale e
Malattie a Trasmissione Sessuale - Via C. A. Vecchi, 19
63100 Ascoli Piceno

- Tutti i diritti riservati.
E' vietata la riproduzione totale o parziale dei testi e dei
CD, con qualsiasi mezzo, senza l'autorizzazione scritta
della Scuola Multidisciplinare.

Gli studi clinici controllati: aspetti metodologici

Fabio Parazzini

*Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano e
Prima Clinica Ostetrico e Ginecologica Università di Milano*

Punti chiave metodologici degli studi clinici controllati sono la randomizzazione, la cecità, l'uso del placebo.

Dal momento che la randomizzazione è la condicio sine qua non per un solido studio clinico scientificamente corretto, è importante condurla in modo appropriato e logico.

Come randomizzare

La partecipazione di un medico a uno studio clinico controllato è basata sulla premessa che lo studio confronterà trattamenti i cui relativi meriti e vantaggi non sono noti. In altri termini, il medico non ha ragioni per credere che un trattamento sia chiaramente migliore dell'altro per i pazienti inclusi nello studio.

Spesso, anche dopo l'arruolamento di un paziente in uno studio randomizzato, ci sono opposizioni all'idea di assegnare un trattamento sulla base di un meccanismo casuale. Questo metodo è spesso visto in forte contrasto con la pratica clinica di offrire al paziente il miglior trattamento disponibile. Il metodo della randomizzazione deve assicurare che il medico non sappia fino a dopo la randomizzazione quale trattamento verrà assegnato al paziente. In altre parole, la decisione di includere un paziente in uno studio deve aver luogo prima che sia noto a quale trattamento egli verrà assegnato. A questo proposito, un metodo di randomizzazione basato sulla data di nascita del paziente, o sul giorno della settimana, non sarebbe adeguato, dal momento che i medici saprebbero in anticipo a quale trattamento il paziente verrebbe allocato e questa conoscenza potrebbe influire sulla decisione di includerlo nello studio. Il modo migliore di garantire che il trattamento non sia noto in anticipo è usare un metodo di randomizzazione completamente imprevedibile e indipendente dal medico. Una regola fondamentale è che la randomizzazione dovrebbe essere eseguita nel modo più semplice possibile, dal momento che la randomizzazione stessa già produce una confrontabilità adeguata tra i gruppi esaminati, nel momento in cui la dimensione del campione è sufficientemente grande. In certi casi, comunque, la randomizzazione può essere attuata usando procedure più complesse per controllare la distribuzione di caratteristiche prognostiche note nei differenti gruppi di trattamento.

Come esempio, consideriamo uno studio in cui vogliamo confrontare il trattamento A e il trattamento B.

La procedura di randomizzazione semplice assegnerebbe i pazienti all'uno o all'altro trattamento come farebbe il lancio di una moneta priva di distorsioni sistematiche ($p=1/2$). Su un campione relativamente grande (>200), la probabilità di questo tipo di randomizzazione, di produrre distorsioni rilevanti di fattori prognostici tra i due gruppi è molto bassa.

Quando si prendono studi di dimensioni limitate, nell'ordine delle decine di pazienti, la randomizzazione semplice può non essere in grado di produrre un adeguato bilanciamento dei fattori prognostici, tra trattati e controlli. La randomizzazione semplice è anche inadeguata nel caso di studi multicentrici, quando il bilanciamento si può ottenere facilmente sull'intera popolazione, ma può invece mancare nel singolo centro. In questa situazione si deve considerare la possibilità di usare un processo di randomizzazione stratificata; ciò garantisce una distribuzione simile dei pazienti trattati e dei controlli nelle diverse classi prognostiche e nei diversi centri, se questi sono considerati diversi dal punto di vista del tipo di pazienti arruolati e della abilità nella gestione della malattia. In altre parole, per ogni centro e classe diagnostica, si userà una lista specifica di randomizzazione, così che, se il numero di pazienti attesi per ogni strato è basso (decine di pazienti), lo strato possa essere costruito in maniera da assegnare lo stesso numero di pazienti ad un trattamento all'interno di blocchi specifici (randomizzazione a blocchi). Anche se questi metodi possono essere utili per superare il limite della randomizzazione semplice, il loro abuso può essere controproducente. Da un punto di vista pratico, l'eccessiva complessità può diventare una fonte di sovraccarico gestionale e di errori. Inoltre, l'esagerata frammentazione in classi prognostiche può portare ad una stratificazione sproporzionata, con un numero troppo esiguo di pazienti per classe.

Confronto tra pazienti e intrapaziente

Generalmente i trattamenti vengono confrontati tra gruppi di pazienti (disegno definito a gruppi paralleli). In alcune situazioni è possibile disegnare uno studio in cui due trattamenti (o un trattamento e un placebo) si confrontano all'interno dello stesso gruppo di pazienti. Il confronto può essere simultaneo quando diverse parti del corpo vengono trattate contemporaneamente con farmaci diversi (per esempio due chiazze cutanee in aree differenti del corpo). È una situazione non comune e pochi studi hanno utilizzato questo disegno. Più comuni sono gli studi che usano un disegno cross over, scambiando i pazienti da un trattamento all'altro casualmente nel corso dello studio [1].

Comunque gli studi che usano un confronto intrapaziente spesso presentano problemi di interpretazione, dovuti per esempio al fatto che l'effetto di un trattamento si estende alla parte del corpo trattata con l'altro farmaco, o che gli effetti del primo trattamento non sono scomparsi quando il paziente si sottopone al trattamento alternativo.

Studi cross-over

Il vantaggio di questo tipo di disegno è la riduzione del numero di pazienti in studio (dal momento che ogni paziente fornisce due risposte). Si può anche ipotizzare che la risposta ai trattamenti nello stesso paziente sia soggetta a minor variabilità rispetto a quella osservata tra individui diversi.

Con questo disegno, i trattamenti non si osservano sullo stesso paziente simultaneamente ma sequenzialmente, con un ordine che deve essere rigorosamente casuale. Alcuni dei maggiori problemi in questo tipo di disegno sono la breve durata di esposizione (il primo trattamento deve essere interrotto quando inizia il secondo) e la possibilità che vi siano effetti a lungo termine che rendono impossibile stabilire quale trattamento è responsabile dei benefici osservati (il cosiddetto effetto carry over) [2]. Questo effetto potrebbe essere ridotto, se possibile, dall'inclusione di un periodo di "lavaggio" (wash out) tra i diversi trattamenti, ma ciò può essere operativamente difficile. Inoltre lasciare senza trattamento un paziente per un certo periodo è, dal punto di vista etico, una pratica in alcune situazioni discutibile.

Una condizione necessaria all' utilizzo del disegno cross over è che la malattia sia stabile nel tempo. In alcune situazioni, sebbene in termini clinici la malattia possa considerarsi inalterata, le aspettative dei pazienti possono essere differenti. Per esempio, nel caso della disfunzione erettile, dopo il primo trattamento il paziente può richiedere un maggior grado di efficacia, confrontando le proprie aspettative ai risultati del primo trattamento e non alle proprie condizioni iniziali.

Randomizzazione asimmetrica

Spesso ci si trova nella situazione di dover sperimentare nuovi farmaci avendo poche informazioni sulla tossicità e gli effetti collaterali. L'approccio abituale consiste nell' eseguire uno studio non controllato di fase II e successivamente condurre uno studio controllato con il trattamento tradizionale. Tuttavia, studi non controllati forniscono spesso risultati ottimistici, fatto che complica la pianificazione di successivi studi controllati.

In queste situazioni può rivelarsi utile disegnare uno studio con assegnazione ai trattamenti asimmetrica, in cui la maggior parte dei pazienti (ad esempio 2 su 3) sia assegnata al trattamento nuovo. Il vantaggio intuitivo con tale disegno è che, in un periodo di tempo inferiore, si otterranno maggiori informazioni sul nuovo trattamento, senza perdere in rigore scientifico, che è garantito dalla randomizzazione, e con solo una lieve perdita di potenza dello studio (in confronto alla randomizzazione 1 a 1, gli errori di tipo I e II passano da 0.05 e 0.80 a 0.075 e 0.74 rispettivamente).

La cecità e il placebo

Abbiamo visto come la randomizzazione garantisca la confrontabilità tra pazienti trattati e non trattati (o trattati in modo diverso), negli studi clinici controllati e come questa sia una condizione necessaria per il corretto svolgimento dello studio.

La confrontabilità tra le osservazioni e le registrazioni degli eventi in studio è garantita dalle procedure appropriate adottate per ridurre queste potenziali fonti di distorsione. A questo scopo, vengono usate tecniche come la cecità e il placebo. Sebbene correlate, queste due tecniche mirano a prevenire problemi di diversa natura.

L'importanza della cecità è essenzialmente derivata dalla necessità di eliminare l' influenza soggettiva dell' osservatore (il medico) e dell' osservato (il paziente). Una condizione tipica per l' uso degli studi in cieco (il paziente è "cieco") è quando gli end-point (cioè i risultati in base ai quali si valutano gli effetti di un trattamento) implicano una risposta soggettiva come il dolore [3]. Quando l' esito può anche essere influenzato dall' osservatore, condurre lo studio in doppio cieco (né il paziente né il medico può identificare il trattamento) può diventare un requisito necessario. In alcuni studi l' esito può essere inequivocabile (vita o morte) e in tal caso l' utilizzo della cecità non è utile e complica solo l' attuazione dello studio. Per tale motivo gli studi per patologie oncologiche sono generalmente condotti senza cecità.

Nelle situazioni in cui il gruppo di controllo non richiede trattamento (cioè quando nessun trattamento è lo standard), uno studio in cieco richiede l'uso del placebo [4]. Inoltre il placebo può essere necessario in studi che confrontano farmaci con vie di somministrazioni differenti.

La scelta della cecità singola o doppia dipende dallo scopo della ricerca. Per esempio, la valutazione del dolore o dell' urgenza è più influenzata dal paziente che dallo sperimentatore. Allo stesso modo, solo il paziente può definire la risposta al nuovo farmaco per la disfunzione erettile. In questi casi, è essenziale la cecità del paziente. Tuttavia, è anche vero che se lo

sperimentatore è al corrente del trattamento usato, può studiare o registrare gli eventi in modo differente per i pazienti sottoposti ai diversi trattamenti. Quindi è preferibile un metodo in doppio cieco. D'altro canto, quando la risposta terapeutica è misurata dal medico, è importante avere la massima cura nell'assicurare la cecità dell'osservatore. Ciò si applica anche nelle situazioni in cui la misurazione è obiettiva, per esempio quando si misura il volume prostatico tramite risonanza magnetica. E' ben documentato che i risultati possono essere significativamente differenti quando chi legge il referto non è cieco alla terapia e alla sequenza delle scansioni.

Sebbene in teoria la cecità dello sperimentatore potrebbe essere ottenuta anche in assenza di placebo, in pratica è generalmente impossibile per un medico non sapere se il paziente sta prendendo il trattamento attivo o no, così l'uso del placebo è fortemente raccomandato. Oltre a mascherare il trattamento in esame, il placebo funziona anche come potenziale antidoto all'introduzione di fattori esterni alla valutazione specifica. Negli studi di efficacia, il placebo è usato tradizionalmente per evitare gli effetti di tutte le influenze non legate all'osservatore.

La principale difficoltà che complica l'attuazione di uno studio in cieco o con il placebo è la difficoltà di mantenere realmente nascoste le identità del trattamento attivo e del placebo. Ci sono molti indicatori che permettono l'identificazione del trattamento (odore, sapore, forma, colore). Tuttavia, anche se si possono superare i predetti problemi tramite specifiche tecniche farmaceutiche, le differenze nel profilo degli effetti avversi restano difficili da mascherare. Per esempio, i GNRH agonisti causano amenorrea nelle donne fertili e questo effetto rende facile identificare il placebo e il trattamento attivo in un trial che confronta GNRH agonisti e placebo nelle donne in età fertile.

Infine, in alcuni studi possiamo usare la tripla cecità, quando anche il data manager è cieco ai trattamenti.

CONCLUSIONI

I punti chiave metodologici nella ricerca clinica sono pochi, ma essenziali. Ogni studio clinico necessita della randomizzazione, con un disegno a gruppi paralleli o cross-over, con la cecità ed in alcuni casi il placebo, e di una adeguata dimensione del campione. La scelta di ogni disegno deve essere chiaramente discussa e giustificata nel protocollo e nella stesura finale del lavoro. Per esempio, la scelta di un disegno cross-over dovrebbe essere fatta solo quando la malattia risponde a specifici criteri clinici e metodologici. In la semplice regola degli studi clinici controllati randomizzati è: segui poche regole, ma seguile con rigore e attenzione.

Bibliografia

1. Pocock SJ. Clinical trials. A practical approach. Chichester: John Wiley & Sons, 1983.
2. Sibbald B, Roberts C. Understanding controlled trials. Crossover trials. *BMJ* 1998; 316: 1719.
3. Hrobjartsson A, Gotzsche PC. Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *N Engl J Med* 2001; 344: 1594-1602.
4. Tramer MR, Reynolds DJM, Moore RA, McQuay HJ. When placebo trials are essential and equivalence trials are inadequate. *BMJ* 1998; 317: 875-880.