

## ABC DEGLI STUDI CLINICI

Modello di sperimentazione	Osservazioni
1. Non controllata	Il trattamento sperimentale viene assegnato a tutti i pazienti eligibili consecutivamente osservati. Non c'è un confronto diretto con un gruppo di pazienti trattati in altro modo. Gli effetti del trattamento sperimentale sono valutati in base al confronto con il decorso della malattia trattata con terapia standard, che si ritiene ben noto.
2. Controllata, non randomizzata 2.1. Con controlli paralleli 2.2. Con controlli storici 2.3. Con controlli da banche dati	Il trattamento sperimentale viene assegnato a tutti o a una parte dei pazienti eligibili consecutivamente osservati. C'è un gruppo di pazienti trattati in altro modo, arruolati con procedure diverse (v. 2.1, 2.2 e 2.3), che servono come controlli. Rimane incerta la comparabilità fra i pazienti che ricevono il trattamento sperimentale e i controlli.
3. Controllata e randomizzata RCT) (*) 3.1. Aspetti metodologici 3.2. Aspetti etici 3.3. Note per l'interpretazione degli RCTs	Il trattamento sperimentale viene assegnato a una parte dei pazienti eligibili consecutivamente osservati (di solito attorno al 50%). Gli altri vengono trattati in altro modo e servono come controlli. L'assegnazione dei trattamenti è fatta mediante un sistema di sorteggio che favorisce la comparabilità fra i gruppi.
4. Meta-analisi	È una tecnica clinico-statistica di assemblaggio di sperimentazioni multiple di uno stesso trattamento (quasi sempre di RCTs) che consente una valutazione quantitativa cumulativa dei loro risultati.

(\*) Le parti relative agli aspetti etici e alle note per l'interpretazione degli RCTs saranno sviluppate nel prossimo numero del Bollettino d'Informazione sui Farmaci

### 3. SPERIMENTAZIONI CONTROLLATE E RANDOMIZZATE (RCTs)

Gli RCTs costituiscono attualmente il paradigma delle sperimentazioni di nuovi trattamenti. Con poche eccezioni, tutti i nuovi trattamenti oggi di corrente applicazione nelle patologie maggiori sono passati attraverso il risultato positivo di uno o più RCTs e –in questo secondo caso- anche di una o più meta-analisi. Esempi dimostrativi sono la trombolisi nell'infarto miocardico (1), le statine nella cardiopatia ischemica (2,3), il trattamento con eparine a basso peso molecolare nella trombosi venosa profonda (4,5), il trattamento antisecretivo-antibiotico nell'ulcera duodenale (6).

Esistono diversi tipi di trial randomizzati, dei quali di gran lunga più usato è quello che confronta due o più trattamenti in gruppi paralleli, cioè in gruppi di pazienti osservati nello stesso arco di tempo; a questo tipo di trial randomizzato si riferisce questo articolo.

#### 3.1 Aspetti metodologici

La caratteristica essenziale degli RCTs è la randomizzazione. I pazienti consecutivamente osservati vengono selezionati secondo criteri predefiniti di inclusione e di esclusione e quindi assegnati al trattamento sperimentale o a un trattamento di controllo mediante "randomizzazione", cioè mediante una forma più o meno sofisticata di sorteggio ("random" significa a caso). Conseguenza diretta della randomizzazione è che ogni paziente ammesso al trial ha eguali probabilità di vedersi assegnato il trattamento sperimentale o quello di controllo (7); essa consente così di ottenere gruppi comparabili fra i quali sono (almeno in via teorica) equamente distribuite caratteristiche prognostiche note e ignote; la sola variabile che può influenzare un differente esito di malattia tra i gruppi a confronto rimane perciò la differenza del trattamento assegnato rispettivamente sperimentale o di controllo. Sot-

traendo al medico la decisione terapeutica, la randomizzazione consente inoltre il disegno in doppio cieco (sia i pazienti che i medici ignorano il trattamento assegnato). Il disegno in doppio cieco è necessario quando gli obiettivi del trattamento sono influenzabili da componenti di valutazioni soggettive (per es. il dolore e l'impotenza funzionale nell'artrite reumatoide; le crisi di angina da insufficienza coronarica; i sintomi della dispepsia). Inoltre può evitare un fattore di disparità fra i gruppi a confronto dovuto all'eventuale maggior interesse con cui gli sperimentatori seguono i pazienti assegnati al trattamento sperimentale rispetto ai controlli.

Gli RCTs tuttavia non sono infallibili: numerosi RCTs simili su uno stesso trattamento possono infatti raggiungere risultati differenti o anche opposti, spesso ma non sempre spiegabili con differenze casistiche o con una diversa applicazione dei trattamenti (per esempio "sample size" (numerosità del campione) adeguato in un trial e insufficiente in un altro, con conseguente risultato falso negativo in questo ultimo; diversa gravità o fase di malattia, con conseguente maggiore o minore suscettibilità a rispondere ad una terapia; maggiore o minore competenza negli operatori in trial chirurgici o che implicino comunque abilità tecniche) (8-10). È necessario pertanto che chi legge un articolo che riporta un RCT sia in grado di valutarne la validità metodologica e la plausibilità generale e sia in grado di interpretare la possibile eterogeneità di risultati fra un trial e l'altro.

Il Gruppo di lavoro di Evidence-Based Medicine ha pubblicato su JAMA una guida all'uso degli articoli di terapia o di prevenzione (11). Una guida semplificata si trova nelle tabelle seguenti (tab.1; tab.2). Le domande in esse riportate forniscono –in caso di risposta affermativa– indicatori per una valutazione positiva del trial.

**Tab. 1: Indicatori metodologici di validità del trial (validità interna)**

1. Gli obiettivi usati per la valutazione di efficacia del trattamento sperimentale (end point) sono importanti per il paziente o -se si tratta di end point surrogati– sono indicatori affidabili di end-point importanti?
2. La randomizzazione è stata eseguita in modo che non possa essere previsto a quale trattamento sarà assegnato il prossimo paziente?
3. La distribuzione dei principali fattori prognostici noti è sufficientemente bilanciata fra i pazienti che ricevono il trattamento sperimentale e i controlli?
4. Nell'articolo si riporta l'andamento di tutti i pazienti inclusi nel trial, ed è l'eventuale numero di pazienti perduti all'osservazione accettabilmente piccolo?
5. Il trial è condotto in doppio cieco o –altrimenti– l'end point del trattamento è osservabile e misurabile obiettivamente e senza «bias» (fattore di errore che può alterare i risultati del trial)?

La prima di queste domande richiede una spiegazione. La terapia medica ha lo scopo di prevenire o di guarire le malattie, o di prolungare la sopravvivenza di malattie non guaribili, o –soprattutto in queste malattie - di migliorare la qualità di vita. Sono questi gli obiettivi reali dei trattamenti ("true end-point").

In molte malattie però, soprattutto se di durata molto lunga, è molto difficile osservare se un trattamento è in grado di prevenire un evento sfavorevole, mentre gli strumenti di valutazione della qualità di vita sono ancora poco accurati e poco precisi. Si pensi per esempio alla durata di una sperimentazione di un farmaco anti-ipertensivo, se si usano come end point quelli realmente importanti: prevenzione degli eventi cerebrovascolari, dell'insufficienza cardiaca, dell'insufficienza renale e più lunga sopravvivenza. In queste malattie, che sono frequenti, diventa necessario impiegare per la valutazione del trattamento end point surrogati che siano facili da valutare e misurare; nell'esempio citato, il principale end-point surrogato è la normalizzazione della pressione arteriosa. Altri esempi di end point surrogati sono le dimensioni di un tumore (anziché il tempo di sopravvivenza), i livelli delle transaminasi e della viremia nell'epatite cronica C (anziché la sopravvivenza o le manifestazioni cliniche della cirrosi e del carcinoma epatocellulare), la conta dei CD4+ e la viremia nell'infezione da HIV (anziché la comparsa delle manifestazioni di AIDS), il tono oculare nel glaucoma (anziché il mantenimento della vista), la frazione di eiezione nell'insufficienza cardiaca (anziché la sopravvivenza e la sintomatologia clinica) e l'aumento della densità ossea (anziché la prevenzione delle fratture). Il problema è che gli end-point surrogati possono risentire del trattamento sperimentale in modo diverso e talora opposto rispetto agli end-point reali. Numerosi esempi di questa possibilità sono riportati da Fleming et al (12), mentre una discussione molto puntuale del problema generale degli end-point surrogati è stata recentemente pubblicata su JAMA (13). Un esempio-limite riguarda gli anti-aritmici: encainide e flecainide. Le extrasistoli ventricolari sono un fattore di rischio di morte improvvisa post-infarto (14) e in uno studio preliminare (15) i due farmaci si erano dimostrati capaci di eliminare le extrasistoli (end-point surrogato). Essi furono pertanto sperimentati in un RCT -CAST- (16,17), con l'obiettivo reale di valutarne l'efficacia sulla mortalità post-infarto; ma il trial dovette essere prematuramente interrotto per **aumento della mortalità** nei soggetti trattati. Alcuni altri esempi di fallimento di end-point surrogati come predittori di efficacia di trattamenti su obiettivi reali (12) riguardano l'aumento di densità ossea in contrasto con l'aumento delle fratture in un RCT del fluoruro sull'osteoporosi postmenopausa,

gli effetti favorevoli di numerosi farmaci inotropi su parametri di contrattilità nell'insufficienza cardiaca in contrasto con l'aumento di mortalità, l'insufficienza della conta dei CD4+ come misura degli effetti terapeutici dei farmaci anti-HIV.

E' opportuno ricordare come criterio generale che l'effetto di un trattamento su end-point surrogati è solo un indizio e non una prova di efficacia finché non si evidenzia un parallelo effetto terapeutico su un end-point reale. Per esempio, nel 1987 fu pubblicato un piccolo studio che mostrava effetti favorevoli dell'acido ursodesossicolico sulla bilirubina e sulla fosfatasi alcalina nella cirrosi biliare primitiva (18); ma l'affidabilità di questi end-point surrogati è stata dimostrata solo anni dopo, quando 4 RCTs dimostrano una parziale efficacia del trattamento sulle manifestazioni cliniche della malattia e (in 2 trial su 3 che riportano il dato) sulla mortalità (19).

Tab.2

### 2.1 Validità esterna del trial

- I risultati del trial sono concordanti con quelli di trial precedenti o - se non lo sono - può la discordanza essere spiegata (p. es, da diverse caratteristiche dei pazienti, o da diverse modalità di somministrazione del trattamento). Se la discordanza non è spiegabile, il trattamento rimane in un'area grigia di incerta efficacia
- Se il trial mostra un risultato positivo del trattamento sperimentale: l'andamento dei controlli è simile a quello di serie di pazienti inclusi in studi di coorte o, se è diverso, può la discordanza essere spiegata? (in alcuni trial con risultati positivi poi smentiti da altri trial più ampi o più rigorosi il vantaggio apparente del trattamento sperimentale era dovuto a un andamento inspiegabilmente sfavorevole dei controlli).

### 2.2 Applicabilità

- La descrizione dei pazienti che hanno ricavato un vantaggio dal trattamento sperimentale è abbastanza dettagliata perché si possa dedurre in quali pazienti il trattamento è utilmente applicabile? Inoltre: specialmente per trattamenti che implicano abilità manuale - chirurgia, terapie endoscopiche o radiologiche: si tratta di un trattamento fattibile nel proprio ambiente professionale, e sono disponibili in loco sufficienti risorse e capacità tecnica degli operatori?

Il glossario delle misure usate per esprimere i risultati degli RCTs sarà descritto nel prossimo numero del Bollettino d'Informazione dei Farmaci (v. anche Evidence Based Medicine 1998; 6: inside cover).

### Bibliografia.

- 1) Trehan S, Anderson JL. Thrombolytic therapy. In: S Yusuf, Cairns JA, Camm AJ, Fallen EL, Gersh BJ Eds. Evidence-based Cardiology. London: BMJ Books; 1998: 419-44.
- 2) Scandinavian Simvastatin Scandinavian Study Group. Randomized Trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; **344**: 1383-9.
- 3) Sacks FM et al. for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators. The effect of Pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; **335**:1001-9.
- 4) The Columbus Investigators. Low-Molecular-Weight Heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997; **337**: 657-62.
- 5) Siragusa S et al. Low-Molecular-Weight heparins and Unfractionated Heparin in the treatment of patients with acute venous thromboembolism: results of a meta-analysis. *Am J Med* 1996; **100**: 269-77.
- 6) Veldhuyzen van Zanten SJO. Indications for treatment of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Can Med Assoc J* 1994; **150**: 189-98.
- 7) Altman DG et al. Treatment allocation in controlled trial: why randomize?
- 8) Horwitz RI. Complexity and contradiction in clinical trial research. *Am J Med* 1987; **82**: 498-510.
- 9) Cappelleri JC et al. Large trial versus meta-analysis of smaller trial. How do their results compare? *JAMA* 1996; **276**:1332-8.
- 10) Collins R et Peto R, Schafer S, Baxter GF et al (letters). Magnesium in acute myocardial infarction. *Lancet* 1997; **349**: 282-3.
- 11) Guyatt GH et al for the Evidence-Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid? *JAMA* 1993; **270**: 2598-2601. B. what were the results and will they help me in caring for my patients? *JAMA* 1994; **271**: 59-63
- 12) Fleming TR et al. Surrogate end point in clinical trial: are we being misled? *Ann Intern Med* 1996; **125**: 605-13.
- 13) Bucher HC et al. Users guides to the Medical literature. XIX Applying clinical trial results. How to use an article measuring the effect of an intervention on surrogate end-point. *JAMA* 1999; **282**: 771-8.
- 14) Bigger TJ Jr et al. Multicenter Post-Infarction Research Group. The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation* 1984; **69**: 250-8.
- 15) The CAPS Investigators. The cardiac arrhythmia pilot study. *Am J Cardiol* 1986; **57**: 91-5.
- 16) The CAST Investigators. Preliminary report: effect of Encainide and Flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; **321**: 406-12.
- 17) Echt DS et al. Mortality and morbidity in patients receiving Encainide, Flecainide, or Placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991; **324**: 781-8.
- 18) Poupon R et al. Is Ursodeoxycholic acid an effective treatment for primary biliary cirrhosis? *Lancet* 1987; **1**: 834-6.
- 19) Lindor KD et al. Special Article. Primary Biliary Cirrhosis Clinical Research. Single Topic Conference. *Hepatology* 1996; **23**: 639-44.