

## PILLOLE DI METODOLOGIA DELLA RICERCA

### Trial controllato randomizzato: un disegno, numerose varianti Guida all'articolato linguaggio dei trial (I)

Il gold-standard della ricerca clinica per dimostrare l'efficacia degli interventi sanitari è costituito dai trial controllati e randomizzati - *Randomized Controlled Trials* (RCTs). Nel disegno più semplice, i partecipanti selezionati secondo criteri di inclusione/esclusione, vengono assegnati in maniera casuale al gruppo sperimentale o al gruppo di controllo. Le tecniche di randomizzazione distribuiscono equamente i fattori prognostici tra i due gruppi di pazienti, tra i quali l'unica differenza risulta essere l'intervento in studio. Se il trial è condotto e analizzato in maniera corretta, l'eventuale differenza statisticamente significativa di esiti tra i due gruppi viene attribuita all'intervento in studio.

Considerato che i trial possono essere utilizzati per valutare, con diversi obiettivi, svariati interventi sanitari in diverse popolazioni e setting, nel corso degli anni si sono moltiplicati i termini utilizzati per descriverne le numerose varianti (box). Di conseguenza la terminologia, se da una lato si è arricchita ed evoluta progressivamente, sino a dar vita ad un "linguaggio dei trial", dall'altro non risulta sempre intuitiva né di immediata comprensione anche per la difficoltà di reperire in letteratura una fonte unica che riporti definizioni chiare e semplici.

Utile precisare che, se alcuni termini sono mutuamente esclusivi, altri si sovrappongono in maniera variabile e/o possono essere utilizzati in maniera complementare.

#### 1. Classificazione in relazione agli obiettivi

##### 1.1. *Explanatory vs pragmatic trial*

Gli *explanatory trial* hanno l'obiettivo di dimostrare l'efficacia (*efficacy*) degli interventi sanitari (farmaci in particolare) in contesti sperimentali ideali. Questi studi arruolano, infatti, popolazioni selezionate e omogenee escludendo i pazienti "complessi" (comorbidità, polifarmacia, anziani, donne); spesso l'intervento in studio è confrontato con il placebo, con un farmaco meno efficace o utilizzato a dosaggi inferiori; prevedono generalmente periodi di *run-in* e/o di *wash-out*; infine le competenze e le motivazioni dei professionisti e gli standard organizzativo-assistenziali sono ideali rispetto alla realtà. Poiché l'efficacia reale degli interventi sanitari viene influenzata da numerosi fattori - grado di accuratezza diagnostica, aderenza dei professionisti ai risultati del trial, compliance dei pazienti, diffusione delle tecnologie, equità d'accesso ai servizi sanitari - per dimostrare l'efficacia nel mondo reale si fa spesso riferimento agli studi osservazionali che, rispetto ai trial, tendono a sovrastimare l'efficacia dei trattamenti.

#### Classificazione dei trial clinici in relazione a:

##### 1. Obiettivi

- 1.1. *Explanatory (efficacy) vs pragmatic (effectiveness)*
- 1.2. Trial di fase I, II, III, IV
- 1.3. Trial di superiorità, di equivalenza, di non-inferiorità

##### 2. Modalità di assegnazione dei partecipanti all'intervento

- 2.1. Disegno parallelo
- 2.2. Disegno crossover
- 2.3. Disegno fattoriale

##### 3. Unità di randomizzazione

- 3.1. Partecipanti
- 3.2. Gruppi di partecipanti
- 3.3. Parti del corpo

##### 4. Numero dei partecipanti

- 4.1. N-of-1 trial vs mega-trial
- 4.2. Campione fisso vs campione variabile

##### 5. Numero dei centri coinvolti

- 5.1. Trial monocentrici
- 5.2. Trial multicentrici

##### 6. Conoscenza del trattamento assegnato

- 6.1. Trial in aperto
- 6.2. Trial in cieco

##### 7. Considerazione delle preferenze dei partecipanti

- 7.1. Disegno di Zelen
- 7.2. Disegno di Brewin-Bradley (*comprehensive cohort*)
- 7.3. Disegno di Wennberg

I *pragmatic trial* hanno l'obiettivo di dimostrare l'efficacia reale (*effectiveness*) di un intervento sanitario di provata *efficacy*. In questi studi i partecipanti vengono randomizzati per prevenire il bias di assegnazione, ma i criteri di selezione sono molto ampi, al fine di arruolare un campione quanto più simile alla popolazione reale; i pazienti vengono inclusi nello studio in base ai sintomi, piuttosto che dopo essere stati sottoposti a test diagnostici molto accurati; i regimi terapeutici sono flessibili e prevedono che il paziente possa rifiutare il trattamento proposto; infine, le condizioni assistenziali e il training dei professionisti sono simili a quelli reali.

Di fatto, è impossibile classificare i trial in due categorie mutuamente esclusive, perchè nello stesso studio generalmente convivono "attitudini" sia *explanatory*, sia *pragmatic*.

## 1.2. Trial di fase I, II, III, IV

Premesso che questa terminologia è propria della ricerca farmacologica, i **trial di fase I** vengono avviati dopo la conclusione della ricerca pre-clinica: il loro obiettivo è testare la sicurezza dei farmaci sull'uomo. Si tratta di studi non controllati, condotti su poche decine di volontari sani o di pazienti in fase terminale e/o senza altre alternative terapeutiche (AIDS, oncologia, malattie rare). Il farmaco viene somministrato a dosaggi crescenti per verificare l'eventuale comparsa di effetti collaterali.

Documentata la "verosimile" sicurezza della nuova molecola, vengono avviati i **trial di fase II** con l'obiettivo primario di valutare la potenziale efficacia del nuovo farmaco studiando differenti dosaggi e frequenze di somministrazione. Ovviamente, durante questa fase possono anche essere identificati effetti avversi non rilevati nella fase I. In coerenza con i loro obiettivi primari, i trial di fase II dovrebbero sempre essere non controllati, ma negli ultimi anni - per l'incalzante necessità di anticipare l'immissione in mercato di nuovi farmaci - un numero sempre maggiore di studi di fase II sono controllati vs placebo.

I **trial di fase III** corrispondono ai trial controllati e randomizzati, evidenze scientifiche che permettono, nella maggior parte dei casi, di ottenere la registrazione del farmaco e la conseguente immissione sul mercato. Gli studi di fase III, per ragioni etiche, dovrebbero sempre confrontare il nuovo farmaco con il miglior trattamento disponibile in quel determinato momento. L'attitudine prevalente del trial di fase III (*efficacy vs effectiveness*) dipende dai criteri sopra elencati.

I **trial di fase IV** possono essere condotti solo dopo l'immissione in commercio del nuovo farmaco e oggi, di fatto, si identificano con i trial pragmatici. Attenzione a non far coincidere la fase IV della ricerca farmacologica (costituita prevalentemente da studi osservazionali post-marketing con l'obiettivo di valutare la sicurezza dei farmaci a seguito del loro uso su larga scala) con i trial di fase IV, per definizione studi sperimentali eseguiti sempre dopo la commercializzazione del farmaco con l'obiettivo di valutare l'*effectiveness* di trattamenti di dimostrata *efficacy* negli studi di fase III.

## 1.3. Trial di superiorità, di equivalenza, di non-inferiorità

L'obiettivo dei **trial di superiorità** è dimostrare che il trattamento sperimentale è più efficace rispetto a quello standard (o al placebo). Infatti, un trial di superiorità risulta statisticamente significativo quando viene rifiutata l'ipotesi nulla, secondo la quale i due interventi sanitari confrontati sono di pari efficacia.

I **trial di equivalenza** hanno l'obiettivo di dimostrare che il trattamento sperimentale è equivalente a quello standard. Questi studi non permettono di dimostrare l'equivalenza assoluta dei trattamenti a confronto, ma solo l'assenza di differenze all'interno di un intervallo de-

finito (margine di equivalenza) che, oltre a essere molto piccolo - dovrebbe identificare una differenza clinicamente irrilevante. I trial di equivalenza sono poco diffusi perché richiedono, comunque, l'arruolamento di un numero molto elevato di partecipanti, senza offrire grandi vantaggi organizzativo-economici rispetto ai trial di superiorità.

Molto più diffusi sono, invece, i **trial di non-inferiorità**, il cui obiettivo è dimostrare che il trattamento sperimentale non è inferiore rispetto al controllo, accettando che possa anche essere meno efficace di un valore predefinito (margine di non-inferiorità) che identifica una differenza non rilevante dal punto di vista clinico. Senza entrare nel merito della non eticità di questi trial, né delle loro criticità metodologiche, questa tipologia di studi si è progressivamente diffusa in un particolare momento storico della ricerca clinica (in particolare farmacologica) dove, se è molto difficile e costoso dimostrare la superiorità di una nuova terapia rispetto a quella standard, le evidenze di non-inferiorità assicurano comunque al prodotto l'immissione nel mercato.

## 2. Classificazione in relazione alle modalità di assegnazione dei partecipanti all'intervento

Nei **trial con disegno parallelo** ciascun gruppo di partecipanti riceve un intervento differente: nella sua struttura più semplice a due bracci il gruppo dei trattati riceve l'intervento sperimentale e il gruppo dei controlli il trattamento standard o il placebo.

Nei **trial con disegno crossover** ciascun partecipante riceve entrambi gli interventi in studio: sperimentale (A) e controllo (B) con sequenza differente definita dalla randomizzazione. In altre parole, i partecipanti vengono randomizzati a ricevere due (o più) trattamenti: il gruppo sperimentale riceve la sequenza A → B e il gruppo di controllo la sequenza B → A. La criticità principale è l'estensione degli effetti del primo trattamento che possono alterare la risposta del secondo (*carry over effect*); per tale ragione i trial con disegno crossover spesso prevedono un periodo di *wash-out* tra la sospensione del primo trattamento e l'inizio del secondo. Questi studi hanno un utilizzo abbastanza limitato: in particolare per valutare l'efficacia di interventi sanitari, possibilmente senza effetti prolungati, su outcome a breve termine in malattie croniche relativamente stabili.

Nei **trial con disegno fattoriale** l'efficacia di due (o più) interventi sanitari non è valutata solo individualmente, ma anche in associazione e vs placebo. Ad esempio, in un trial con disegno fattoriale che valuta l'efficacia degli interventi A e B i partecipanti vengono randomizzati in quattro bracci: A, B, A+B, placebo. Questo disegno è spesso utilizzato per valutare l'efficacia d'interventi di prevenzione primaria e di promozione della salute.

(continua nel prossimo numero)

**Nino Cartabellotta**

Direttore Scientifico GIMBE