

PILLOLE DI METODOLOGIA DELLA RICERCA

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

3. In relazione all'unità di randomizzazione

Nella maggior parte dei trial l'unità di randomizzazione è rappresentata dal singolo **partecipante**, sia esso malato o sano.

Nei trial con randomizzazione cluster, invece, vengono assegnati in maniera casuale **gruppi di partecipanti** costituiti da ospedali, distretti sanitari, famiglie, scuole, comuni, etc. Questi trial, che presentano varie complessità metodologiche nel disegno, nella conduzione e nell'analisi dei dati, sono indispensabili quando esiste una probabilità molto elevata di *contamination bias*. In alcune situazioni, infatti, i partecipanti allocati al gruppo di controllo, di propria iniziativa, assumono l'intervento assegnato al gruppo sperimentale. Di conseguenza, la contaminazione tende a rendere omogenei i due gruppi rispetto all'assunzione del trattamento, con possibile riduzione dell'efficacia dell'intervento in studio.

Alcuni trial, infine, randomizzano **organi o parti del corpo** bilaterali: ad esempio, in oculistica e in dermatologia o sono pubblicati RCTs in cui l'unità di randomizzazione è costituita, rispettivamente, dall'occhio o da un arto con lesioni cutanee. Uno dei presupposti fondamentali per la pianificazione di questi trial è che l'efficacia dell'intervento in studio possa essere valutata solo nell'organo randomizzato e non abbia effetti sistemici (ad. es. chirurgia della cataratta, terapie topiche in dermatologia).

4. In relazione al numero dei partecipanti

Un trial clinico può arruolare da un singolo partecipante (N-of-1-trial) a svariate migliaia (mega-trial). Il **N-of-1 trial** è una sperimentazione clinica condotta sul paziente individuale che viene sottoposto a periodi, assegnati in maniera random, in cui si alternano trattamento sperimentale e controllo, rappresentato generalmente dal placebo. Sia il medico che il paziente dovrebbero essere mantenuti in cieco rispetto al trattamento ricevuto e la valutazione degli outcome, prevalentemente soggettivi, viene effettuata dal paziente utilizzando un diario standardizzato. Nonostante l'entusiasmo per questa particolare tipologia di sperimentazione clinica e la sua potenziale utilità - specialmente in alcune patologie - l'esiguo numero di N-of-1-trials pubblicati testimoniano, oltre a limitati settori di applicazione, notevoli difficoltà metodologiche e organizzative.

I **mega-trial** sono sperimentazioni cliniche, quasi sempre multicentriche, che arruolano migliaia di partecipanti. Anche se nell'immaginario collettivo il numero di

soggetti arruolati è uno dei criteri di qualità di un trial, i "grandi numeri" sono in realtà necessari per dimostrare la significatività statistica di differenze sempre minori tra i nuovi trattamenti e quelli tradizionali. Pertanto, nonostante la presunta superiorità dei mega-trials, anche nella gerarchia delle evidenze scientifiche, il loro principale deficit metodologico è rappresentato da un protocollo finalizzato a massimizzare il reclutamento dei partecipanti e la loro compliance. Inoltre, la rilevanza clinica e l'applicabilità dei risultati al paziente individuale risulta spesso modesta.

Rispetto alle modalità utilizzate dai ricercatori per definire il campione, esistono **trial a campione fisso** (*fixed-size*) e trial sequenziali. Nei primi, che rappresentano la maggioranza, viene effettuata a priori la stima della dimensione del campione necessario. Nei **trial sequenziali**, invece, i partecipanti vengono progressivamente arruolati sino al raggiungimento di una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi, oppure alla ragionevole certezza di equivalenza tra i due trattamenti. La pianificazione di un trial sequenziale dovrebbe essere considerata solo quando è possibile verificare il raggiungimento dell'outcome primario in tempi molto brevi.

5. In relazione al numero dei centri coinvolti

Nei **trial monocentrici** i partecipanti vengono arruolati da un unico centro, mentre nei **trial multicentrici** da due o più centri, senza alcuna limitazione di numero e di area geografica. I trial multicentrici richiedono consistenti investimenti per l'identificazione e il reclutamento dei centri, consentono l'arruolamento di un numero molto elevato di partecipanti e aumentano l'applicabilità clinica dei risultati, in quanto le popolazioni provengono da differenti setting assistenziali ubicati in paesi o in continenti diversi. Le eventuali differenze di risultati tra i diversi centri, svelate dalle analisi per sottogruppi, sono condizionate sia dalle performance dei vari setting assistenziali, sia da fattori etnici, genetici e ambientali delle popolazioni arruolate.

6. In relazione alla conoscenza del trattamento

La cecità (*blinding*) è lo strumento metodologico che impedisce a una o più categorie di soggetti coinvolti nel trial di conoscere il trattamento è assegnato ai due (o più) gruppi di partecipanti. L'obiettivo del *blinding* è di prevenire sia il *performance bias* - differenza dell'assistenza erogata ai due gruppi di pazienti - sia il bias di accertamento dell'esito (*detection bias*). Questi due errori sistematici

conseguono, infatti, alla conoscenza del trattamento ricevuto dal paziente da parte di una o più categorie di soggetti coinvolti nello studio. Considerato che la terminologia classica (singolo, doppio, triplo cieco) è poco riproducibile e ambigua, il CONSORT Statement 2010 raccomanda di descrivere, quali tra le seguenti categorie di soggetti coinvolti nel trial, non sono a conoscenza dell'intervento somministrato:

- **Participants:** soggetti randomizzati.
- **Healthcare providers:** medici, infermieri, fisioterapisti e altri professionisti che erogano l'assistenza sanitaria e/o somministrano l'intervento.
- **Data collectors:** professionisti che raccolgono i dati (segni, sintomi, questionari, etc.); possono identificarsi con gli *healthcare providers* e/o con gli *outcomes assessors*.
- **Outcomes assessors:** professionisti che hanno il compito di definire se il partecipante ha raggiunto, o meno, l'outcome di interesse. Negli studi che valutano outcome soggettivi (ad es. intensità del dolore), l'*outcome assessor* è il partecipante.
- **Data analysts:** statistici che analizzano i dati.
- **Data safety and monitoring committee:** comitato che rivede i dati sulla sicurezza-efficacia dei trattamenti.
- **Writers:** autori del manoscritto.

Oggi, dunque, l'aggettivo *open* (trial in aperto) dovrebbe essere utilizzato solo quando nessuna delle categorie dei soggetti coinvolti è *blinded* rispetto all'intervento somministrato ai due (o più) gruppi.

7. Trial che considerano le preferenze dei partecipanti

In un trial controllato randomizzato, per definizione, i partecipanti hanno la stessa probabilità di essere assegnati al gruppo sperimentale o a quello di controllo. Questa peculiarità metodologica dei RCTs determina inevitabilmente un errore sistematico nella popolazione che accetta di partecipare al trial. Infatti, i pazienti che vorrebbero essere assegnati all'intervento da loro "preferito" rifiutano di partecipare allo studio. Questo problema si presenta quando i partecipanti hanno una maggiore preferenza sia per l'intervento tradizionale, sia per quello sperimentale, in particolare se accessibile solo all'interno di una sperimentazione clinica perchè non ancora disponibile sul mercato. In alcune situazioni questo bias può essere prevenuto utilizzando specifici disegni di trial che considerano le preferenze dei pazienti (*patient preferences trials*): il **disegno di Zelen**, il **disegno di Brewin-Bradley** (*comprehensive cohort design*) e il **disegno di Wennberg**. La relativa complessità di questi disegni, insieme ai limitati campi di applicazione, rimandano il lettore agli approfondimenti bibliografici.

Nino Cartabellotta
Direttore Scientifico GIMBE

Per saperne di più

Letture introduttive

- Jadad A, Enkin M. Randomized controlled trial. Blackwell Publishing 2007.

Explanatory and pragmatic trials

- Thorpe KE, Zwarenstein M, Oxman AD, et al. A pragmatic-explanatory continuum indicator summary (PRECIS): a tool to help trial designers. CMAJ 2009;180:E47-57.
- Zwarenstein M, Treweek S, Gagnier JJ, et al. Improving the reporting of pragmatic trials: an extension of the CONSORT statement. BMJ 2008;337:a2390.

Equivalence and non-inferiority trials

- Scott IA. Non-inferiority trials: determining whether alternative treatments are good enough. Med J Aust 2009;190:326-30.
- Garattini S, Bertelè V. Non-inferiority trials are unethical because they disregard patients' interests. Lancet 2007;370:1875-7.
- Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG, et al. Reporting of non-inferiority and equivalence randomized trials: an extension of the CONSORT statement. JAMA 2006;295:1152-60.
- Djulbegovic B, Clarke M. Scientific and ethical issues in equivalence trials. JAMA 2001;285:1206-8.
- Gøtzsche PC. Lessons from and cautions about noninferiority and equivalence randomized trials. JAMA 2006;295:1172-4.
- Le Henaff A, Giraudeau B, Baron G, Ravaud P. Quality of reporting of noninferiority and equivalence randomized trials. JAMA 2006;295:1147-51.

Cluster randomization trials

- Giraudeau B, Ravaud P. Preventing bias in cluster randomised trials. PLoS Med 2009;6:e1000065.
- Eldridge S, Kerry S, Torgerson DJ. Bias in identifying and recruiting participants in cluster randomised trials: what can be done? BMJ 2009;339:b4006.
- Eldridge S, Ashby D, Bennett C, et al. Internal and external validity of cluster randomised trials: systematic review of recent trials. BMJ 2008;336:876-80.
- Campbell MK, Elbourne DR, Altman DG; CONSORT group. CONSORT statement: extension to cluster randomised trials. BMJ 2004;328:702-8.

N-of-RCT and mega-trials

- Charlton BG. Fundamental deficiencies in the megatrial methodology. Curr Control Trials Cardiovasc Med 2001;2:2-7.
- Guyatt G, Sackett D, Adachi J, et al. A clinician's guide for conducting randomized trials in individual patients. CMAJ 1988;139:497-503.

Patients preference trials

- Preference Collaborative Review Group. Patients' preferences within randomised trials: systematic review and patient level meta-analysis. BMJ 2008;337:a1864.
- Torgerson DJ, Sibbald B. Understanding controlled trials. What is a patient preference trial? BMJ 1998;316:360.
- Torgerson DJ, Roland M. What is Zelen's design? BMJ 1998;316:606.
- Schmoor C, Olschewski M, Schumacher M. Randomized and non-randomized patients in clinical trials: experiences with comprehensive cohort studies. Stat Med 1996;15:263-71.