

I TRIAL CLINICI (PARTE II)

Fabio Provenzano, Giovanni Tripepi, Carmine Zoccali

CNR-IBIM, Unità di Ricerca di "Epidemiologia Clinica e Fisiopatologia delle Malattie Renali e dell'Ipertensione Arteriosa" dell'Istituto di Biomedicina ed Immunologia Molecolare "A. Monroy" Sede di Reggio Calabria, Reggio Calabria

INTRODUZIONE

In un precedente articolo di questa serie (1) abbiamo descritto tre potenziali fonti di errori (bias) che, se non adeguatamente previsti e controllati in fase di disegno dello studio, possono introdurre delle importanti distorsioni nei risultati di un *trial* clinico: la regressione verso la media, il pregiudizio del medico e l'effetto placebo. In questo articolo descriveremo le fasi di un *trial* clinico, tre possibili metodi di analisi dei dati [analisi in base all'allocazione originaria (*intention to treat*), secondo protocollo (*by protocol*) o secondo il trattamento realmente ricevuto (*as treated received*)] e chiariremo la differenza tra indicatori di risultato (*outcomes*) primari e secondari.

KEY WORDS:

Intention to treat analysis, Primary end point, Secondary end point, Clinical trial

PAROLE CHIAVE:

Indicatori di risultato, Intention to treat analysis, Trial clinici

LE FASI DI UN TRIAL CLINICO

Per una serie di motivazioni, di natura sanitaria, etica ed economica, la sperimentazione clinica di un nuovo farmaco si svolge in diverse fasi (Tab. I).

Come è noto, gli studi osservazionali non sono adatti per testare l'efficacia dei trattamenti ma rappresentano un contesto particolarmente utile per analizzare la sicurezza (*safety*) dei farmaci per almeno tre motivi: 1) in genere la durata dei *trial* clinici è relativamente breve e pertanto gli eventuali eventi avversi (i cosiddetti *side-effects*) dovuti al trattamento possono non verificarsi durante il *trial*; 2) gli studi osservazionali possono avere una durata molto più ampia e una numerosità maggiore rispetto ai *trial* clinici ed entrambi questi aspetti sono particolarmente importanti se si tiene conto che in genere gli eventi avversi sono rari; 3) la natura osservazionale di questi studi non è disturbata dal pregiudizio dell'osservatore in quanto il medico che ha preso la decisione di trattare o di non trattare il paziente non era consapevole, al momento della prescrizione, che quello stesso paziente sarebbe stato poi considerato in uno studio osservazionale di sicurezza del farmaco.

COME SI ANALIZZANO I DATI DI UN TRIAL CLINICO: ANALISI IN BASE ALL'ALLOCAZIONE ORIGINARIA (INTENTION TO TREAT), SECONDO PROTOCOLLO (BY PROTOCOL), O SECONDO IL TRATTAMENTO REALMENTE RICEVUTO (AS TREATED RECEIVED)

Durante lo svolgimento di un *trial* clinico si verificano violazioni più o meno importanti del protocollo, e la più frequente di queste violazioni è la ridotta aderenza o *compliance* al trattamento prescritto. Un'altra violazione non rara è quella per cui i pazienti transitano da un braccio di trattamento ad un altro (errore di diluizione dell'effetto o *regression-dilution bias*). I metodologi raccomandano che l'analisi venga sempre effettuata in base

TABELLA I

Caratteristiche

Caratteristiche	
Fase I	<ul style="list-style-type: none"> • Il farmaco viene somministrato ad un ristretto numero di volontari (soggetti sani o individui affetti da una specifica malattia) per valutare gli effetti metabolici, farmacocinetici, farmacodinamici e la dose massima tollerata • Numero di individui: tra 20 e 80 • Si somministrano dosi crescenti • Assenza del gruppo di controllo • Durata <1 mese • Obiettivi principali: tollerabilità e farmacocinetica
Fase II	<ul style="list-style-type: none"> • L'efficacia del farmaco viene testata in pazienti affetti da una specifica malattia e con ben definiti criteri di inclusione. Vengono anche valutate la farmacocinetica e farmacodinamica • Numero di individui: tra 200 e 300 • Effetto dose-risposta e tolleranza • Valutazione degli effetti collaterali nel breve termine • Presenza del gruppo di controllo • Durata: parecchi mesi • Obiettivi principali: valutazione dell'efficacia, della sicurezza e definizione della dose/i per gli studi di Fase III
Fase III	<ul style="list-style-type: none"> • Il farmaco viene testato in pazienti affetti da una specifica malattia per valutarne l'efficacia in termini di riduzione degli esiti clinici e il rapporto rischio/beneficio • Numero di individui: diverse centinaia o migliaia • Disegno dello studio: controllato e randomizzato • Valutazione degli effetti collaterali nel medio termine • Durata: diversi anni • Obiettivi: confermare l'efficacia, monitorare gli effetti collaterali, paragonare l'efficacia del farmaco con i trattamenti già disponibili e raccogliere informazioni che consentano di usare il trattamento in modo sicuro
Fase IV	<ul style="list-style-type: none"> • Gli studi di fase IV sono realizzati quando il farmaco ha ottenuto l'autorizzazione alla commercializzazione da parte delle autorità sanitarie • Disegno dello studio: osservazionale • Obiettivi: farmaco "vigilanza" <i>post marketing</i>, studi osservazionali relativi alla sicurezza

all'allocazione originaria nei gruppi sperimentali (*intention to treat*), per cui i pazienti vengono sempre considerati come appartenenti al braccio di trattamento a cui sono stati originariamente randomizzati, a prescindere se abbiano aderito o meno al trattamento stesso. Per capire il motivo per cui i dati vanno analizzati secondo l'allocazione originaria è importante richiamare due concetti fondamentali: 1) l'aspetto più importante di un trial clinico è la *randomizzazione*; 2) i *trial* si svolgono in un contesto in cui la sorveglianza sui comportamenti dei pazienti è molto elevata e ben maggiore di quella che avviene nella pratica clinica quotidiana. Se i dati non si analizzassero secondo l'allocazione originaria (*intention to treat*) verrebbe a mancare la comparabilità iniziale tra gli individui allocati nei due bracci di trattamento, e pertanto la differenza che si osserverebbe alla fine dello studio, in termini di frequenza degli esiti clinici tra i due gruppi, non potrebbe più essere attribuita esclusivamente al differente trattamento. Inoltre, se da un lato l'analisi per *intention to treat* porta a sottostimare l'efficacia dei trattamenti, dall'altro avvicina i risultati del *trial* alla pratica clinica in

quanto la sottostima dell'effetto dovuta all'analisi per intention to treat controbilancia la sostanziale sovrastima dell'effetto che deriva dalla maggiore compliance dei pazienti tipica dell'assetto sperimentale in cui si svolgono i trial.

Frequentemente gli statistici chiamati ad analizzare i dati di un *trial* clinico riportano i risultati dello studio anche secondo un'analisi secondo protocollo (*by protocol*), oppure in base al trattamento realmente ricevuto (*as treated*). L'analisi secondo protocollo è limitata a tutti i partecipanti al trial che hanno aderito in maniera adeguata al protocollo (vengono cioè esclusi i *non compliant*). L'analisi in rapporto al trattamento ricevuto (*as treated*) tiene invece conto della compliance e considera il paziente nel braccio reale di trattamento e alle dosi di terapia realmente assunte piuttosto che in quello in cui è stato originariamente randomizzato. Per esempio, nello studio 4D (2), circa il 15% dei pazienti del gruppo di controllo, indipendentemente dalla volontà dello sperimentatore, assumevano statine. In un'analisi "*as treated*" questi pazienti sarebbero inglobati nel braccio attivo ed esclusi da quello di controllo.

Queste analisi possono essere utili per capire quali sarebbero stati gli esiti se non ci fossero stati errori attribuibili alla non *compliance* o a variazioni di terapia non previste dal protocollo originario ma non possono essere assunte come probanti circa l'efficacia o meno del farmaco testato. Infatti, sia l'analisi per protocollo che quella per trattamento ricevuto alterano l'effetto della randomizzazione. Per questo l'analisi secondo l'allocazione originaria - *intention to treat* - rimane quella a cui fare sempre riferimento nella valutazione dei risultati di un *trial* clinico.

LA SCELTA DEGLI INDICATORE DI ESITO (ENDPOINTS) PRIMARI E SECONDARI

I primi aspetti da definire quando si disegna un *trial* clinico sono l'ipotesi da testare e la scelta dell'indicatore/i di risultato. Gli indicatori di risultato si distinguono in **primari** e **secondari** e questa distinzione dipende esclusivamente dall'indicatore di risultato che lo sperimentatore ha scelto per effettuare il calcolo del potere (3). Per esempio, se l'*endpoint* primario di un certo *trial* fosse stato la riduzione della pressione arteriosa, di conseguenza lo studio sarebbe stato dimensionato per rispondere alla domanda circa quale dei due farmaci fosse più efficace per ridurre i livelli pressori. Se durante lo studio lo sperimentatore avesse raccolto anche informazioni sul numero di decessi per cause cardiovascolari nei due bracci di trattamento, questi dati sarebbero stati analizzati come *endpoint* secondari. *In ogni caso pretendere di trarre solide conclusioni sugli endpoint secondari equivale a voler descrivere dettagli sub-microscopici usando una lente di ingrandimento inadeguata.* L'osservazione di quanto accade per gli outcome secondari, può essere importante solo in quanto può servire da stimolo per disegnare futuri studi adeguatamente calibrati sugli outcome secondari.

In base al tipo di intervento, i *trial* si distinguono in studi di **superiorità** e **studi di equivalenza**. Uno studio di superiorità è utile per stabilire se una terapia è più efficace di un'altra, mentre uno studio di equivalenza è adatto a verificare se l'efficacia della nuova terapia è uguale a quella della terapia tradizionale. La scelta tra studi di superiorità e studi di equivalenza incide in maniera importante sul calcolo del potere. Infatti, in un *trial* che ha l'obiettivo di testare

la superiorità di un nuovo farmaco, l'ipotesi da testare è se **"i due trattamenti hanno diversa efficacia"**, mentre in un *trial* che mira a testare l'equivalenza l'ipotesi da testare è se **"i due trattamenti hanno uguale efficacia"**. Gli studi di equivalenza sono importanti ma sono più difficili perché richiedono un campione più largo rispetto a quelli di superiorità. Un approfondimento sugli studi di equivalenza è al di là dello scopo di queste note introduttive ai *trial* clinici. I lettori interessati potranno leggere una presentazione dettagliata del tema in un articolo di Jones et al. (4).

✉ **Indirizzo degli Autori:**

Dr. Giovanni Tripepi
Statistician, MSc (Epidemiology)
CNR-IBIM, Istituto di Biomedicina ed
Immunologia Molecolare "A. Monroy"
Epidemiologia Clinica e Fisiopatologia
delle Malattie Renali e dell'Ipertensione Arteriosa
c/o EUROLINE di Ascrizzi Vincenzo
Via Vallone Petraia 55/57
89124 Reggio Calabria
e-mail: gtripepi@ibim.cnr.it

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Provenzano F, Tripepi G, Zoccali C. I trial clinici - Part. 1. G Ital Nefrol 2010; 27: 396-8.
2. Wanner C, Krane V, März W, et al. German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. N Engl J Med 2005; 353: 238-48.
3. Noordzij M, Tripepi G, Dekker FW, Zoccali C, Tanck MW, Jager KJ. Sample size calculations: basic principles and common pitfalls. Nephrol Dial Transplant 2010; 25: 1388-93.
4. Jones B, Jarvis P, Lewis JA, Ebbutt AF. Trials to assess equivalence: the importance of rigorous methods. BMJ 1996; 313: 36-9.