

Trial controllato randomizzato: un disegno, numerose varianti

Guida Metodologica all'articolato linguaggio dei trial



A. Cartabellotta

nino.cartabellotta@gimbe.org

Presidente Fondazione GIMBE

Parole chiave: Trial controllato randomizzato; Metodologia della ricerca; Medicina basata sulle evidenze

Key words: Randomized controlled trial; Research Methodology; Evidence-based Medicine

Il Giornale di AMD, 2011;14:211-214

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 un 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.

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

Presentazione a cura di Stefano De Riu



Con questo numero del Giornale di AMD inizia una nuova collaborazione editoriale con la Fondazione GIMBE di Bologna, il cui Presidente e Direttore della Rivista GIMBENews, ha concesso l'autorizzazione alla ristampa integrale degli articoli già editi nella Rubrica *Pillole di Metodologia della Ricerca*. La nuova rubrica proporrà ai lettori periodicamente argomenti utili per meglio interpretare e impiegare le evidenze scientifiche che la letteratura medica costantemente rende disponibili, fornendo spunti per migliorare la capacità di lettura critica della letteratura scientifica, dando consigli pratici, utili ad evitare le trappole della disinformazione, troppo spesso in agguato in modo impercettibile, se sforniti di una opportuna competenza.

Tutto questo in linea con il dettato EBM, per consentire ai soci AMD di utilizzare al meglio le evidenze maggiormente in linea con il proprio contesto clinico e per migliorare le proprie performances professionali ed offrire una migliore qualità di cura in linea con le aspettative e i bisogni di ogni singolo nostro paziente.

Leggere una rivista medica in modo critico ci aiuta a dare la giusta autonomia alle nostre azioni professionali. Buona lettura.

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.

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, perché 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 postmarketing 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 definito (marginale 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 (marginale 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.

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 control-

lo. 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 perché 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.

Articolo riprodotto con permesso da: GIMBE-news 2010;3:51-2; GIMBEnews 2010;3:63-4

BIBLIOGRAFIA

Lecture 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 noninferiority 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 Henanff 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 mega-trial 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.

