

Nuove tecnologie in Sanità
 il primo stent a rilascio di sirolimus



ARGOMENTI

Il "chi", il "come" e il "perché" degli studi clinici: così una molecola promettente diventa una cura

di Antonio L. Bartorelli *

Il fattore principale che ha permesso il significativo avanzamento della scienza medica negli ultimi 50 anni è stato lo sviluppo e il progressivo affinamento della ricerca clinica. Essa si è avvalsa di trial clinici che possono essere definiti come sperimentazioni scientifiche prospettiche che coinvolgono esseri umani con lo scopo di valutare un'ipotesi circa la fisiologia o la patologia, o riguardo all'efficacia di nuovi trattamenti o a un diverso utilizzo di trattamenti noti. Il successo di uno studio clinico dipende fondamentalmente da tre fattori: a) lo studio saggia un'ipotesi clinicamente pertinente; b) produce evidenze abbastanza forti da consentire l'accettazione dell'ipotesi e c) si basa, per la sua realizzazione, su un progetto integrale - il cosiddetto protocollo - concepito e strut-

Il sempre crescente affinamento della ricerca clinica ha avuto un ruolo determinante nei progressi scientifici degli ultimi 50 anni

turato per massimizzare le probabilità di successo.

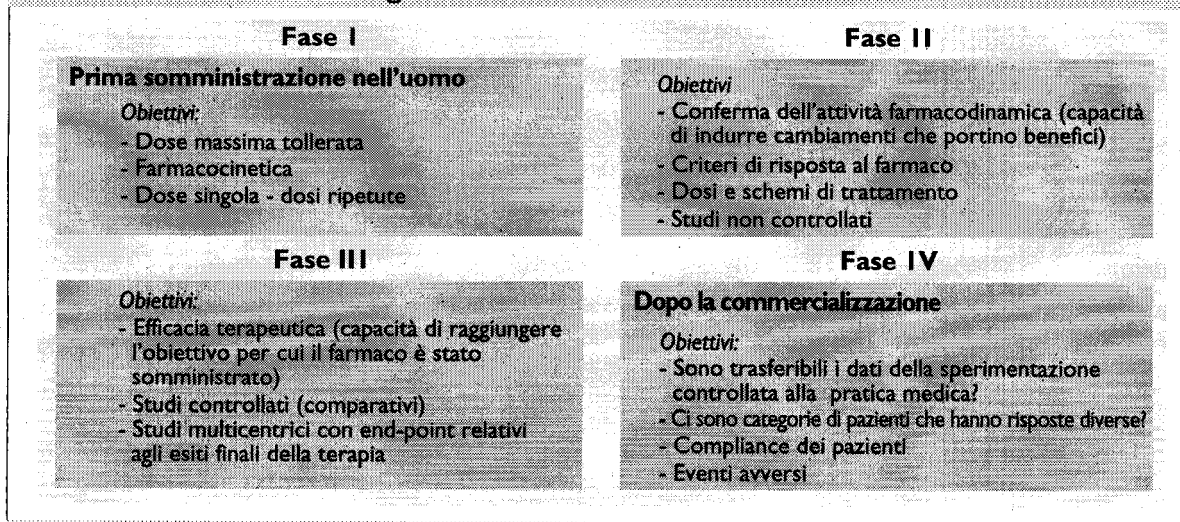
Le quattro fasi classiche della ricerca clinica sono evidenziate nella figura 1. La fase I rappresenta la valutazione di un trattamento che è sperimentato per la prima volta nell'uomo. La finalità della fase II è la conferma della capacità

della terapia di indurre cambiamenti che portano benefici. Nella fase III, invece, è esaminata la capacità della terapia di raggiungere l'obiettivo per il quale esso è stato somministrato. Nella fase IV, infine, il farmaco è sottoposto a un monitoraggio dopo la sua commercializzazione per valutare la trasferibilità dei dati provenienti dalla sperimentazione controllata alla pratica clinica.

Classificazione dei vari tipi di studi clinici

I più comuni tipi di studi clinici sono gli studi non controllati, quelli controllati ma non randomizzati e i trial controllati e randomizzati. Per quanto concerne gli studi non controllati, il protocollo non contempla alcun gruppo di controllo con il quale confrontare i risultati ottenuti nel gruppo di pazienti trattati con la terapia

Figura 1 - Le fasi della ricerca clinica



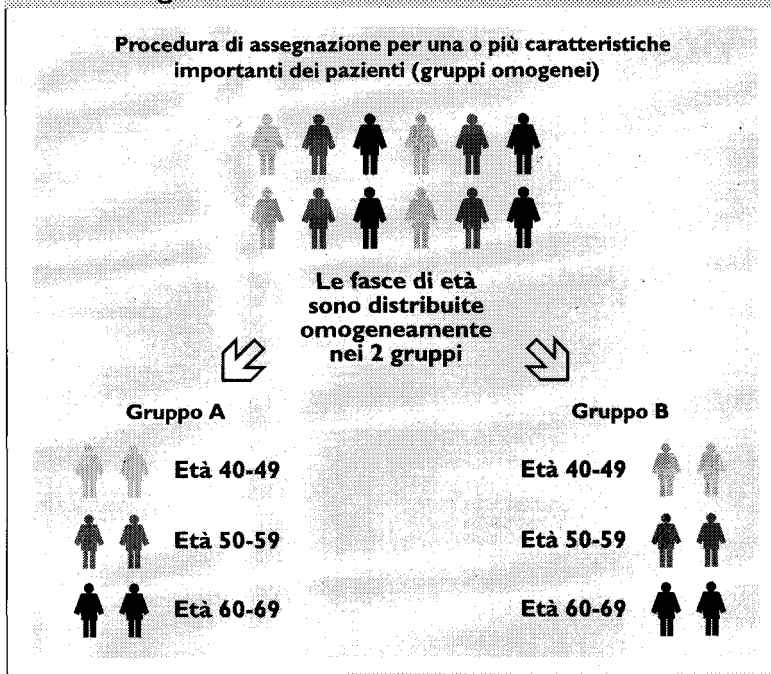


Nuove tecnologie in Sanità

il primo stent a rilascio di sirolimus

ARGOMENTI

Figura 2 - Randomizzazione stratificata



in valutazione. Si ritiene comunemente che questo tipo di studi fornisca il livello più basso di evidenza clinica. Negli studi controllati non randomizzati vi è invece un gruppo di controllo, ma i pazienti sono arruolati in questo gruppo con una metodologia non randomizzata. I risultati ottenuti con questi studi sono solitamente considerati validi se confermati da un altro studio di natura randomizzata o da più studi simili valutati in una metanalisi. La metanalisi consiste in un insieme di tecniche statistiche con le quali si combinano i risultati di due o più studi per ottenere una risposta individuale a un quesito scientifico. I trial randomizzati, infine, sono considerati gli studi clinici più validi per valutare una nuova terapia, un particolare dispositivo o una tecnica operatoria. In uno studio di questo tipo ciascun paziente riceve uno specifico trattamento in maniera del tutto casuale (random).

La randomizzazione

Il meccanismo di randomizzazione rappresenta un formidabile strumento per evitare che due tipi di terapia possano essere assegnati a due gruppi di pazienti che hanno una prognosi diversa. Il presupposto fondamentale della validità scientifica del confronto tra due diversi trattamenti è, infatti, che i due gruppi di pazienti siano il più simile possibile all'unica eccezione rappresentata dal diverso trattamento che è sotto valutazione. È intuitivo che, senza questo presupposto, pazienti con un grado di malattia più lieve possono ricevere un trattamento, mentre altri che hanno una malattia più grave possono ricevere un diverso trattamento. Questo fatto può marcatamente influenzare il risultato finale a favore dei pazienti meno compromessi piuttosto che servire come valido elemento di comparazione tra due trattamenti diversi. Va tuttavia no-

tato che anche la randomizzazione non garantisce una completa omogeneità tra gruppi di pazienti. È noto, infatti, che le differenze di effetto tra due terapie sono spesso abbastanza modeste rispetto all'influenza di altri fattori quali, a esempio, la durata e l'estensione della malattia e la condizione clinica dei pazienti prima di essere arruolati nello studio. In altri termini, gli studi clinici cercano di evidenziare un segnale di intensità modesta, l'effetto del trattamento in studio, in un ambiente molto rumoroso, rappresentato dalla variabilità individuale dei pazienti secondaria a fattori prognostici, clinici e anatomici. Una metodica che è frequentemente utilizzata per ovviare a questo problema è la cosiddetta randomizzazione stratificata (figura 2). Con la stratificazione i pazienti sono inclusi in sottogruppi sulla base di uno o più caratteristiche e sono quindi sottoposti a una randomizzazione separata. La somma dei risultati ottenuti nei sottogruppi sottoposti al trattamento in studio permette di avere un risultato del trattamento bilanciato e correlabile con le caratteristiche dei sottogruppi di pazienti.

Dimensioni degli studi clinici

Un aspetto molto importante è la selezione del trattamento da valutare in base alla sua potenzialità di produrre benefici tali da poter essere rilevati con uno studio di dimensioni moderate. Risulta intuitivo, infatti, che quanto minore sarà l'eventuale beneficio anticipato per il trattamento in esame, tanto maggiore dovrà essere il numero di pazienti da arruolare nello studio. È per questo motivo che la selezione della popolazione da arruolare nello studio è di grande importanza. Focalizzare lo studio su un gruppo specifico di

Nuove tecnologie in Sanità il primo stent a rilascio di sirolimus



ARGOMENTI

pazienti che presentano caratteristiche omogenee permette, infatti, di ridurre il numero di soggetti da sottoporre allo studio. Inoltre, più il gruppo di pazienti è composto da soggetti simili e potenzialmente responsivi al trattamento sotto investigazione, minori saranno gli altri fattori che possono influenzare i risultati, e, nel contempo, più facile sarà rilevare gli effetti dell'intervento terapeutico. Al contrario, se lo studio include un gruppo eterogeneo di pazienti, il numero necessario di soggetti da studiare aumenta, incrementando notevolmente i costi e, cosa più importante, amplificando il rischio che il rumore di fondo causato dall'eterogeneità della popolazione possa mascherare l'effetto benefico del trattamento. Questo problema è ulteriormente magnificato se l'evento che il nuovo trattamento si prefigge di influenzare ha una bassa frequenza. Questo concetto può essere chiarito da un esempio. Consideriamo uno studio che ha valutato un nuovo trattamento utilizzando come end point primario la sopravvivenza in due gruppi di pazienti con differenti condizioni di rischio, definiti gruppo A e gruppo B. Ammettiamo inoltre che il gruppo A, ad alto rischio, sia composto di 100 pazienti e che 50 di loro decedano. Supponiamo inoltre che il gruppo B, a basso rischio, sia composto di 200 pazienti e che 10 di loro decedano. Poiché il gruppo A ha avuto 50 decessi, esso ha fornito informazioni statistiche sulla mortalità cinque volte superiori (50/10) rispetto al gruppo B. Ciò significa che i risultati finali dello studio sono stati determinati fondamentalmente dal gruppo A. Pertanto, sebbene il gruppo B avesse un numero doppio di pazienti, il suo contributo alla valuta-

zione dell'effetto del trattamento sulla sopravvivenza è stato minimo. In conclusione, l'inclusione di pazienti a basso rischio in uno studio clinico può non essere un buon investimento di risorse.

L'end point

Uno studio non dovrebbe essere mai concepito e iniziato a meno che non vi sia una ragionevole probabilità che esso fornisca una risposta al quesito clinico che viene posto, e cioè se un nuovo trattamento sia efficace o meno. Una delle condizioni più negative che si può verificare è rappresentata, infatti, da uno studio clinico che non fornisce risultati conclusivi. Questo rischio può essere ridotto utilizzando un modello matematico nella fase di disegno dello studio che comprende l'identificazione dell'end point primario, la formulazione dell'obiettivo principale come un'ipotesi da valutare, l'individuazione delle differenze importanti dal punto di vista medico che lo studio si prefigge di evidenziare, l'identificazione della grandezza dell'errore che è accettabile, cioè la precisione dello studio stesso e, infine, il calcolo del numero di pazienti necessario per raggiungere questa precisione. La selezione di un end point primario è fondamentale, poiché serve per determinare a priori il numero necessario di pazienti e permette di valutare con obiettività i risultati finali dello studio randomizzato. L'end point primario deve quindi essere identificato prima dell'inizio del trial clinico poiché se esso è definito dopo la raccolta dei dati vi è sempre il rischio che gli investigatori scelgano un end point che collimi di più con i risultati ottenuti. In alcuni studi è comune utilizzare anche degli end point compositi. Ciò è spesso considerato necessario, poiché la selezione di un unico

evento clinico come end point primario può precludere la visione complessiva dei risultati dello studio. Utilizziamo un altro esempio per meglio chiarire questo punto. Consideriamo uno studio clinico randomizzato che confronta due trattamenti in pazienti sottoposti a una particolare terapia e identifica come end point primario l'infarto miocardico non fatale. Una più elevata frequenza di decessi in uno dei due gruppi dello studio potrebbe impedire l'eventuale osservazione dell'infarto miocardico non fatale e, pertanto, influenzare l'analisi finale dello studio indicando un risultato clinico migliore proprio nel gruppo che in realtà ha avuto più decessi. In questo caso, il rischio può essere evitato includendo il decesso in un end point composito.

Studi multicentrici

È frequente che gli studi rappresentino lo sforzo unito di diversi centri e quindi siano definiti multicentrici. La cooperazione di un certo numero di centri è spesso necessaria per arruolare il numero di pazienti necessario per lo studio in un tempo ragionevole. Se l'arruolamento dei pazienti prosegue oltre i due anni, infatti, lo studio può diventare obsoleto per l'introduzione di nuove terapie o può addirittura essere interrotto prematuramente perché non è più etico proseguirlo.

Monitoraggio degli studi

La garanzia della sicurezza dei pazienti e della qualità dei dati è rappresentata dal monitoraggio eseguito nel corso degli studi clinici. Questo aspetto è assicurato da due processi fondamentali. Il primo è il monitoraggio di qualunque evento avverso, che deve essere riportato dai ricercatori clinici partecipanti allo studio. Essi hanno il compito di decidere se



Nuove tecnologie in Sanità

il primo stent a rilascio di sirolimus

ARGOMENTI

l'evento avverso sia in qualche modo correlabile al nuovo trattamento in valutazione, se vi siano ulteriori investigazioni da condurre o se, addirittura, sia necessario modificare il protocollo dello studio. Il secondo meccanismo di controllo è svolto da un comitato indipendente, il cosiddetto Data and safety monitoring board (Dsmb) che ha il compito di valutare a intervalli regolari la progressione dello studio per quanto concerne l'arruolamento dei pazienti, i dati sulla sicurezza e la qualità dei dati e gli end point di efficacia del trattamento così come la vali-

dità e il merito scientifico dello studio. Sulla base di queste valutazioni il Dsmb ha la facoltà di far proseguire o di interrompere lo studio. È da notare che il Dsmb è indipendente rispetto ai clinici che partecipano allo studio e all'eventuale azienda che lo sponsorizza, e permette, pertanto, di garantire la sicurezza del paziente e la validità dello studio.

Conclusioni

La società civile si aspetta che i ricercatori clinici valutino le nuove procedure terapeutiche utilizzando i metodi scientifici più appropriati e rigorosi disponibili. Gli

studi randomizzati, introdotti per la prima volta nel 1948 quando la streptomina fu per la prima volta valutata nel trattamento della tubercolosi polmonare, rappresentano il "gold standard" della ricerca clinica. Non riflettendo scelte o convinzioni personali, essi sono infatti in grado di fornire i dati più obiettivi sull'efficacia di nuove terapie. ●

** Professore associato
di Cardiologia,
Università di Milano
Responsabile Uo
di cardiologia interventistica,
Centro cardiologico **Monzino***