

Modello di sperimentazione	Osservazioni
1. Non controllata	Il trattamento sperimentale viene assegnato a tutti i pazienti eligibili consecutivamente osservati. Non c'è un confronto diretto con un gruppo di pazienti trattati in altro modo. Gli effetti del trattamento sperimentale sono valutati in base al confronto con il decorso della malattia trattata con terapia standard, che si ritiene ben noto.
2. Controllata, non randomizzata 2.1. Con controlli paralleli 2.2. Con controlli storici 2.3. Con controlli da banche dati	Il trattamento sperimentale viene assegnato a tutti o a una parte dei pazienti eligibili consecutivamente osservati. C'è un gruppo di pazienti trattati in altro modo, arruolati con procedure diverse (v. 2.1, 2.2 e 2.3), che servono come controlli. Rimane incerta la comparabilità fra i pazienti che ricevono il trattamento sperimentale e i controlli.
3. Controllata e randomizzata RCT (*) 3.1. Aspetti metodologici 3.2. Aspetti etici 3.3. Note per l'interpretazione degli RCTs	Il trattamento sperimentale viene assegnato a una parte dei pazienti eligibili consecutivamente osservati (di solito attorno al 50%). Gli altri vengono trattati in altro modo e servono come controlli. L'assegnazione dei trattamenti è fatta mediante un sistema di sorteggio che favorisce la comparabilità fra i gruppi.
4. Meta-analisi	È una tecnica clinico-statistica di assemblaggio di sperimentazioni multiple di uno stesso trattamento (quasi sempre di RCTs) che consente una valutazione quantitativa cumulativa dei loro risultati.

(*) RCT: Randomized Clinical Trial

3. Sperimentazione controllata e randomizzata (RCT)

3.2. Aspetti etici

3.2.1. La randomizzazione

L'idea di assegnare trattamenti randomizzati ai pazienti è estranea alla mentalità del medico, che è educato piuttosto a personalizzare la terapia. La liceità etica della randomizzazione e i suoi limiti richiedono perciò una breve discussione.

Il presupposto eticamente obbligatorio della randomizzazione è l'ipotesi che i due trattamenti a confronto abbiano probabilità approssimativamente equivalenti di riuscire efficaci in quella categoria di pazienti a cui si rivolge la sperimentazione ("equipoise" (1), "uncertainty principle" (2)).

Questo presupposto è egualmente valido per chi ha in mente di progettare un trial e per i pazienti che vengono reclutati per partecipare a un trial. Come è stato scritto, se un clinico è a conoscenza o ha delle fondate motivazioni per ritenere che un braccio dello studio sia

superiore ad un altro, eticamente non può partecipare allo studio (1,2). La premessa a un trial è dunque l'onesto riconoscimento di non sapere quale – fra due possibili trattamenti – è quello preferibile per i pazienti con una data malattia. In questa condizione la randomizzazione diventa eticamente accettabile; inoltre, poiché i pazienti inclusi in un trial godono in genere di una attenzione maggiore dei pazienti della pratica corrente, la partecipazione a un trial può essere la migliore opzione in mancanza di un trattamento di ben documentata efficacia.

3.2.2. L'uso del placebo

L'uso del placebo è eticamente giustificato se non è disponibile per il gruppo di controllo alcuna terapia di efficacia consolidata (3,4); a questo proposito si rimanda alle linee guida per l'istituzione ed il funzionamento dei Comitati Etici, Allegato 1 al D.M. 18/3/97. L'uso del placebo è tuttavia non eccezionale anche in trial per

i quali sarebbe disponibile un trattamento comparativo per i controlli.

Gli esempi che potrebbero essere citati sono molti; per brevità se ne riporta solo qualcuno. Il trial ASSET di trombolisi con TPA nell'infarto miocardico, valutato contro placebo benché già due grandi trial avessero dimostrato l'efficacia della streptokinasi (5,6); altri trial sono riportati da Rothman (4); più recentemente, nel terzo mondo, sono stati condotti trial di vari trattamenti anti-HIV contro placebo, in decine di migliaia di donne gravide per la prevenzione dell'infezione perinatale, benché fosse ben dimostrata l'efficacia preventiva di un regime di zidovudina (7,8).

L'uso del placebo - quando già esiste una terapia di consolidata efficacia per il confronto con trattamento sperimentale - è non solo non etico, ma anche illogico: in queste condizioni infatti un medico è interessato a sapere se il nuovo trattamento è migliore di quello già noto, non di una ipotetica linea zero.

La ragione principale dell'uso improprio del placebo consiste nella maggior facilità di dimostrare l'efficacia di un nuovo trattamento rispetto a un placebo inefficace; il confronto fra due trattamenti efficaci richiede infatti - per mettere in evidenza una possibile differenza a favore del nuovo o l'equivalenza fra nuovo e vecchio trattamento - che il numero di pazienti inclusi nella sperimentazione sia nettamente maggiore.

3.2.3 Consenso informato

Il trial è una combinazione (o compromesso) fra l'interesse del paziente e quello futuro della comunità che beneficerà dei trattamenti efficaci via via acquisiti. Sarebbe pertanto non etico includere un paziente in un trial senza chiedergli se accetti il compromesso. Inoltre, il consenso informato è una misura di tutela per i pazienti contro trial non etici, benché, come si vedrà, non sia sufficiente a questo scopo.

I problemi del consenso informato sono numerosi, ma quattro sono immediatamente evidenti (9):

1. Richiedere il consenso al trattamento sperimentale non è una garanzia sufficiente di eticità e di rispetto per il paziente: lo dimostra il fatto che il consenso informato dei pazienti era richiesto in quasi tutti gli esempi di trial, sopra citati, che prevedevano l'uso non etico del placebo, e in molti altri simili, come nel caso di un trial del foscarnet contro placebo (e non contro ganciclovir) nella retinite da CMV - a rischio di cecità - in pazienti con AIDS (10). Come riportato nelle linee guida per l'istituzione ed il funzionamento dei Comitati Etici (Allegato 1 al D.M. 18/3/97), il consenso informato è dunque una forma imperfetta di tutela dei pazienti ammessi nei trial.

2. Il testo del consenso informato sottoposto ai pazienti per la firma è spesso prolisso, infarcito di termini tecnici, sostanzialmente poco comprensibile; gli stessi concetti di sperimentazione applicata alla terapia e di randomizzazione sono estranei alla mentalità comune. Il consenso informato è dunque spesso non troppo "informato" (11), e questo può creare un bias che tende a selezionare i pazienti più istruiti o più docili

per la partecipazione al trial, limitandone la generalizzabilità.

3. Non pochi pazienti con malattie fatali (cancro, per es.) possono preferire di non essere pienamente informati della prognosi inesorabile della loro condizione (12); infliggere a questi pazienti l'informazione necessaria al consenso può essere inutilmente crudele (13).

4. In situazioni di emergenza (infarto miocardico acuto, ematemesi per es.) le spiegazioni verbali e la lettura del testo scritto di un consenso informato ritarderebbero il trattamento e accentuerebbero lo stress del paziente; non è privo di interesse il fatto che il consenso informato non era richiesto ai pazienti ammessi ai trial di trombolisi GISSI 1 e 2 (14,15).

Questi problemi e altri omessi per brevità spiegano le riserve antiche e recentissime espresse sull'uso acritico e indiscriminato del consenso informato (11,16) e possono giustificare alcune indicazioni:

1. Avere la massima cura per il testo che si propone ai pazienti per la firma: dovrebbe essere breve, espresso in termini semplici, chiari e non contenere termini medici non espliciti; la comprensibilità del testo dovrebbe essere verificata sottoponendolo a persone non dell'area sanitaria, di cultura comparabile a quella dei pazienti candidati al trial.

2. Accompagnare il testo scritto con spiegazioni verbali esaurienti e non affrettate.

3. Se possibile coinvolgere il medico di fiducia.

I problemi etici dei trial non sono solo quelli sopra discussi, e non sarebbe possibile discuterli esaurientemente in questa sede.

Esempi di trial non etici implicano procedimenti invasivi di monitoraggio che non sarebbero necessari né utili per un paziente nella pratica corrente; altri nei quali il disegno in doppio cieco ha indotto a eseguire nei controlli procedimenti invasivi che simulavano quelli terapeutici eseguiti nei pazienti assegnati al trattamento sperimentale (endoscopie non seguite da sclerosi delle varici esofagee in un trial di scleroterapia per la prevenzione del risanguinamento da varici nei cirrotici (17)).

La valutazione degli aspetti etici dei trial rimane pertanto in buona misura affidata alla sensibilità e alla capacità critica di chi analizza il disegno del trial.

3.3 Note per la interpretazione degli RCTs

La randomizzazione e (quando necessaria e possibile) la doppia cecità conferiscono alle sperimentazioni controllate e randomizzate una resistenza a fattori di errore che è di molto superiore a quella di altri tipi di sperimentazione. Sembra tuttavia il caso di riportare alcune note utili per la loro interpretazione clinica.

Le note riguardano i seguenti punti:

- 3.3.1. Effetto dei trattamenti: misure assolute e misure relative

- 3.3.2. Reazioni avverse

- 3.3.3. Cambiamenti dei trattamenti nel tempo

- 3.3.4. Publication bias: in difetto e per eccesso

- 3.3.5. RCTs e pratica corrente: efficacia ed "effectiveness"

3.3.1. Effetto dei trattamenti: misure assolute e misure relative

Le formule attinenti alle **misure assolute** e alle **misure relative** dell'effetto dei trattamenti sperimentali sono riportate nel glossario alle pagine 38-40. Le **misure relative** tendono a sovrastimare l'effetto terapeutico del trattamento sperimentale, soprattutto se il numero di eventi è basso. Questo è evidente per esempio in un trial (18) in cui la riduzione assoluta del rischio (ARR) di neuropatia nei pazienti che ricevevano un trattamento insulinico intensivo rispetto ai controlli era del 7%, mentre la riduzione relativa (RRR) era del 70%. Le misure relative nei trial che esplorano un beneficio terapeutico sono poco usate; comunque, in una meta-analisi (19) di 16 trial dell'Interferone alfa nell'epatite cronica B HbeAg-positiva, l'aumento assoluto della probabilità di scomparsa di HbsAg (ABI) era del 6%, mentre l'aumento relativo (RBI) era del 333% (ovvero 3,33).

Le misure relative degli effetti dei trattamenti (RRR, RBI) sono "relativamente" costanti indipendentemente dal rischio di base; pertanto, se il rischio di base è molto piccolo, le misure relative danno un'impressione esagerata dell'efficacia del trattamento sperimentale e possono indurre alla prescrizione di trattamenti ben al di là del loro valore terapeutico (20-22). Per esempio, la riduzione relativa del rischio di morte in una malattia è 50% in un trial in cui la mortalità nei controlli è del 20% e nei pazienti che ricevono il trattamento sperimentale del 10%; ma rimane il 50% se la mortalità nei controlli è dell'1% e dello 0,5% nei trattati.

È chiaro quindi che per valutare il beneficio di un trattamento si deve tener presente il rischio di base di un evento sfavorevole (o la probabilità di base di un evento favorevole). La misura che meglio cattura ed esprime questo concetto è il numero di pazienti da trattare per ottenere la prevenzione di un evento sfavorevole (NNT), che è il reciproco di ARR ($1/ARR$; vedi pag. 40) (23,24).

Pongono un dilemma interpretativo i trial che dimostrano un piccolo guadagno terapeutico del trattamento sperimentale, ottenuto però in una malattia molto frequente. Per esempio, il megatrial GUSTO (25) dimostrò (non in doppio cieco) una riduzione di mortalità dell'1% circa nei pazienti trattati con TPA rispetto a quelli trattati con streptokinasi (dal 7,2 al 6,3%). Alcune riflessioni sono necessarie. Primo, dato che negli USA l'infarto colpisce circa 900 mila soggetti all'anno (26), questo guadagno terapeutico equivale a 9.000 vite salvate/anno (27). Secondo, la riduzione di mortalità osservata (1%) è un valore medio in una curva di tipo gaussiano nella quale sono compresi tutti i soggetti trattati; è presumibile che per sottogruppi con caratteristiche favorevoli il guadagno terapeutico sia superiore all'1%, ma che in altri sottogruppi sia inferiore o anche inesistente. È inoltre possibile che un guadagno così piccolo scompaia passando dalle condizioni ideali del trial a quelle molto più varie della pratica corrente (modalità di somministrazione del trattamento, età, comorbidità, terapie associate). Questo dilemma non ha soluzioni semplici. Fattori che possono rientrare nei

tentativi di risolverlo sono l'incidenza e la severità degli eventi avversi (ad esempio, il TPA provoca una maggior incidenza di emorragie cerebrali rispetto alla streptokinasi, specie in dosi superiori a 1,5 mg/kg, (28)), l'identificazione dei sottogruppi più e meno responsivi al trattamento, i costi, e altri ancora da analizzare forse caso per caso.

3.3.2. Reazioni avverse

Gli RCTs possono o non riuscire a identificare le reazioni avverse ai trattamenti sperimentali o sottostimare l'incidenza (29). Gli esempi che si potrebbero elencare sono numerosi. Motivi di spazio invitano a riportarne solo due:

- In Europa e in USA il mibefradil (un calcio antagonista indicato nell'ipertensione arteriosa e nell'angina) è stato autorizzato alla immissione nella pratica medica nel 1997. Dopo un anno, il moltiplicarsi di eventi avversi anche fatali da interazioni con altri farmaci (alla fine, i farmaci di cui era sconsigliato l'uso contemporaneo erano 26), ha indotto la stessa ditta produttrice a ritirare il farmaco; eppure il mibefradil era stato sperimentato in almeno 15 RCTs e giudicato "ben tollerato e sicuro" a conclusione di una revisione di RCTs che includeva 3.430 pazienti (30). La ragione principale della discordanza fra trial e pratica in questo caso era da attribuirsi al fatto che i pazienti dei trial non assumevano farmaci che potevano dar luogo a interazioni nocive, diversamente da quelli della pratica corrente (31).
- Nei trial dell'alendronato per la cura dell'osteoporosi post-menopausa (32,33) l'incidenza di reazioni avverse esofagee nelle donne trattate non era differente da quella osservata nei controlli; in studi post-marketing l'esofagite e le ulcere esofagee sono emerse come reazioni avverse non rare (1,3%) e talora gravi del farmaco (34,35).

Le principali ragioni della scarsa sensibilità degli RCTs nel rilievo di reazioni avverse ai farmaci sono tre:

- 1) in molti trial i pazienti che ricevono il trattamento sperimentale sono troppo pochi per consentire il rilievo di reazioni avverse; questo accade perché il numero di pazienti da includere nei trial è calcolato in base alla previsione degli effetti terapeutici, che sono più numerosi delle reazioni avverse;
- 2) i criteri di inclusione/esclusione dei pazienti nei trial non ammettono soggetti con condizioni che potrebbero aumentare il rischio di reazioni avverse (malattie associate; trattamenti associati come nel caso del mibefradil). Quando il farmaco è usato nella pratica corrente, i pazienti a cui è prescritto possono avere malattie associate, o prendere altri farmaci, o essere comunque in condizioni che aumentano il rischio di reazioni avverse;

3) l'attenzione degli sperimentatori nel dare istruzioni su come assumere i trattamenti è molto maggiore e reiterata nel tempo di quanto non sia quella abituale nella pratica (per esempio, questo può essere particolarmente importante per l'alendronato).

3.3.3. Cambiamenti dei trattamenti nel tempo

I trial e particolarmente i megatrial richiedono un tempo che può essere molto lungo dal disegno alla conclusione ed elaborazione dei risultati. In campi di patologia nei quali i trattamenti si rinnovano o si modificano rapidamente, i trial possono divenire non più attuali già alla pubblicazione o comunque in tempi brevi da essa. Particolarmente per i trattamenti basati su tecnologie avanzate, si può realizzare una dissociazione fra le evolventi terapie dei centri di riferimento più avanzati e della stessa pratica corrente (36,37) e le indicazioni terapeutiche derivate dai trial e più ancora dalle meta-analisi, che spesso includono anche trial non recenti.

3.3.4. Publication bias: in difetto e per eccesso

La grande maggioranza degli RCTs pubblicati nelle riviste mediche riportano risultati favorevoli al trattamento sperimentale. Inchieste *ad hoc* hanno dimostrato anche il fenomeno reciproco, cioè che gli RCTs non pubblicati sono prevalentemente negativi.

In uno studio del 1991 (38), il 68% dei trial pubblicati era positivo, il 7% mostrava un trend favorevole statisticamente non significativo e il 25% era negativo; fra i trial non pubblicati, solo il 29% era positivo, il 15% mostrava un trend favorevole e il 55% era negativo. In uno studio più recente, le percentuali di risultati favorevoli al trattamento sperimentale erano del 75% nei trial provenienti dall'Inghilterra, dell'89% in quelli giapponesi e del 99% in quelli cinesi (39). È stato dimostrato infine che i trial negativi eventualmente pubblicati soffrono di un significativo ritardo di pubblicazione rispetto a quelli positivi (40).

Infine, un fenomeno che accentua i bias di pubblicazione dei trial positivi consiste nella pubblicazione più volte ripetuta di un singolo trial positivo, senza che, al lettore comune, sia possibile rendersi conto che si tratta sempre degli stessi dati ("*covert duplicate publication*": v. oltre).

Concorrono a determinare questi fenomeni le limitazioni di spazio nelle riviste mediche, la maggior propensione dei loro editori a pubblicare trial positivi e la minore motivazione dei ricercatori a riproporre per la pubblicazione dopo ripetuti rifiuti un trial negativo più volte proposto per la pubblicazione e più volte rigettato (41). Negli ultimi anni però è divenuta sempre più evidente l'influenza dell'industria farmaceutica sulla mancata o multipla pubblicazione di trial, rispettivamente negativi o positivi, particolarmente di farmaci che si propongono di essere ammessi in classi terapeutiche già affollate (anti-ipertensivi per es. (42)).

Le ditte farmaceutiche finanziano la maggior parte delle sperimentazioni, sponsorizzano convegni e sim-

posi spesso pubblicati poi a pagamento su numeri speciali di riviste di notevole prestigio internazionale (American Journal of Medicine per es.), non soggetti a revisione da parte di un Comitato editoriale (43).

Sono stati resi noti esempi recenti di ditte che – considerando propri i dati di un trial da esse interamente finanziato – hanno minacciato di azioni legali sperimentatori che volevano pubblicarne i risultati negativi (60); più spesso sono gli stessi ricercatori a rinunciare alla pubblicazione di un trial negativo, rendendosi conto che in questo modo perderebbero successivi finanziamenti (45).

Eguale promossa dalle ditte farmaceutiche è il fenomeno della duplicazione dei trial positivi, ("*covert duplication*": cioè non dichiarando che si stanno ripubblicando sempre gli stessi dati). È stato segnalato, per esempio, che un unico trial del risperidone nella schizofrenia è stato riportato in 7 differenti pubblicazioni, con Autori almeno in parte diversi (46) e che i dati di 9 trial dell'ondansetron sul vomito post-operatorio hanno dato luogo a 23 pubblicazioni; di particolare interesse è che i trial duplicati erano quelli in cui l'effetto terapeutico era maggiore (47).

Queste osservazioni hanno suscitato allarme per l'integrità e la credibilità delle sperimentazioni cliniche (48,49), evidenziando come anche un disegno intrinsecamente robusto come quello degli RCTs non è imperio a deliberate distorsioni. La soluzione più spesso proposta come la più efficace (ma non necessariamente unica) è quella di registri in cui debbano obbligatoriamente essere riportati tutti gli RCTs all'inizio del loro percorso (43,49), includendo nella registrazione anche i termini del contratto fra industria e ricercatori (50). Iniziative per rendere accessibili i propri trial in programma, in corso o conclusi e per rendere identificabile ogni trial in modo da evitarne la duplicazione non dichiarata sono state prese anche da importanti ditte farmaceutiche (51).

3.3.5. RCTs e pratica corrente: efficacia ed "effectiveness"

Un recente editoriale (52) riprende la classica distinzione di A Cochrane tra "efficacy" e "effectiveness". "Efficacy" indica gli effetti dei trattamenti nelle condizioni ideali di un RCT (pazienti con limiti di età predefiniti da un protocollo, liberi da comorbidità e trattamenti associati non previsti dal protocollo, compliance molto elevata, medici molto motivati, follow up accurato). "Effectiveness" (di difficile traduzione in italiano, e pertanto lasciata in inglese) indica gli effetti dei trattamenti nelle variabili condizioni della pratica corrente, che includono la possibilità di età estreme, malattie o trattamenti associati, compliance spesso bassa, ecc.

Il titolo dell'editoriale sopra citato è molto espressivo (52): "efficacy" risponde alla domanda (relativa al trattamento): "can it work?" (può essere utile?); "effectiveness" a una domanda successiva, che è "does it work?" (è utile?). La differenza fra i due concetti di efficacia (nelle condizioni sperimentali degli RCTs) e di "effectiveness" (nella pratica corrente) è di ovvia

rilevanza per chi svolge attività clinica e prescrive trattamenti. Essa suggerisce implicitamente che – a parità di condizioni – sono preferibili trattamenti non solo di efficacia documentata da RCTs, ma che siano sperimentati anche nella pratica corrente, in misura sufficiente a consentire una valutazione di “effectiveness” e di sicurezza, dato che – come si è fatto osservare – gli RCTs hanno una limitata sensibilità per svelare le reazioni avverse.

Tentativi di risposta all’esigenza di valutare la “effectiveness” dei trattamenti post-marketing sono le sperimentazioni di fase quarta, e soprattutto gli studi cosiddetti di “outcome” (esito) (53-56). Questi modelli di studio sono meno standardizzati e di più difficile realizzazione degli RCTs; ma è verosimile che essi entreranno a far parte di un procedimento più completo e realistico di quello attuale di valutazione dei trattamenti.

Bibliografia

1. Freedman B. Equipoise and the ethics of clinical research. *N Engl J Med* 1987;**317**:141-5.
2. Byar DB et al. Design considerations for AIDS trial. *N Engl J Med* 1990;**323**:1343-8.
3. Hill AB. Medical ethics and controlled trial. *BMJ* 1963;**1**:1043-9.
4. Rothman KJ et al. The continuing unethical use of placebo controls. *N Engl J Med* 1994;**331**:394-8.
5. Hine LK. Alteplase versus placebo in myocardial infarction. *Lancet* 1988;**2**:1318 (Letter).
6. Geraci E. Enrolment in trial of thrombolysis. *Lancet* 1989;**336**:1069 (Letter).
7. Angell M. The ethics of clinical research in the third world. *N Engl J Med* 1997;**337**:847-9.
8. Lurie P et al. Unethical trial of interventions to reduce perinatal transmission of the human immunodeficiency virus in developing countries. *N Engl J Med* 1997;**337**:853-6.
9. Pagliaro L. Randomized Clinical Trial: formal and essential rules. *Giornale Italiano di Farmacia Clinica* 1994;**8**:88-94.
10. Palestine AG et al. A randomized controlled trial of Foscarnet in the treatment of Cytomegalovirus retinitis in AIDS. *Ann Intern Med* 1991;**115**:665-73.
11. Ingelfinger FJ. Informed (but uneducated) consent. *N Engl J Med* 1972;**287**:465-6.
12. Cassileth BR et al. Information and participation preferences among cancer patients. *Ann Intern Med* 1980;**92**:832-6.
13. Tobias JS et al. Fully informed consent can be needlessly cruel. *BMJ* 1993;**307**:1199-201.
14. GISSI Investigators. Effectiveness of iv thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986;**1**:397-402.
15. GISSI 2 Investigators. A factorial randomised trial of Alteplase vs Streptokinase and Heparin and Heparin vs non-Heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 1990;**336**:67-71.
16. Truog RD et al. Is informed consent always necessary for randomized controlled trial? *N Engl J Med* 1999;**340**:804-7.
17. The Veterans Affairs Cooperative Variceal Group. Sclerotherapy for male alcoholic cirrhotic patients who have bled from esophageal varices: results of a randomized multicenter clinical trial. *Hepatology* 1994;**20**:618-25.
18. The Diabetes Control of Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;**329**:977-86.
19. Wong DK et al. Effect of Alpha-Interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B: A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1993;**119**:312-23.
20. Naylor CD et al. Measured enthusiasm: does the method of reporting trial results alter perceptions of therapeutic effectiveness? *Ann Intern Med* 1992;**117**:916-21.
21. Forrow L et al. Absolutely relative: How research results are summarized can affect treatment decisions. *Am J Med* 1992;**92**:121-4.
22. Bobbio M et al. Completeness of reporting trial results: effect on physicians’ willingness to prescribe. *Lancet* 1994;**343**:1209-11.
23. Laupacis A et al. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *N Engl J Med* 1988;**318**:1728-33.
24. Cook RJ, Sackett DL. The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. *BMJ* 1995;**310**:452-4.
25. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;**329**:673-82.
26. Trehan S, Anderson JL. Thrombolytic therapy. In Yusuf S, Cairns JA, Camm AJ, Fallen EL, Gersh BJ Eds. Evidence-based Cardiology. *London BMJ Books*;1998:419-44.
27. Peto R, Baigent C. Trial: the next 50 years. Large scale randomised evidence of moderate benefits. *BMJ* 1998;**317**:1170.
28. Gurwitz JH et al. Risk for intracranial hemorrhage after Tissue Plasminogen Activator treatment for acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1998;**129**:597-604.
29. Ioannidis JPA, Contopoulos-Ioannidis DG. Reporting of safety data from randomised trial. *Lancet* 1998;**352**:1752-3.
30. Kobrin I et al. Safety of Mibefradil, a new once-a-day, selective T-type Calcium Channel antagonist. *Am J Cardiol* 1997;**80** (4B):40C-46C.
31. Po AI, Zhang WY. What lessons can be learnt from withdrawal of Mibefradil from the market? *Lancet* 1998;**351**:1829-30.
32. Liberman UA et al. Effect of oral Alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995;**333**:1437-43.
33. Black DM et al. Randomised trial of effect of Alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996;**348**:1535-41.
34. Groen PC et al. Esophagitis associated with the use of Alendronate. *N Engl J Med* 1996;**335**:1016-21.
35. Mackay FJ et al. United Kingdom experience with Alendronate and esophageal reactions. *Br J Gen Pract* 1998;**48**:1161-2.
36. Califf RM et al. Beyond randomized clinical trial: applying clinical experience in the treatment of patients with coronary artery disease. *Circulation* 1986;**74**:1191-4.
37. Rappaport E. Limiti degli studi clinici, in: La sperimentazione clinica. Principi fondamentali. Roma: *Il Pensiero Scientifico Editore*;1998:61-110.
38. Easterbrook PJ et al. Publication bias in clinical research. *Lancet* 1991;**337**:867-72.
39. Vickers A et al. Do certain countries produce only positive results? A systematic review of controlled trial. *Controlled Clin Trial* 1998;**19**:159-66.
40. Stern JM, Simes RJ. Publication bias: evidence of delayed publication in a cohort study of clinical research projects. *BMJ* 1997;**315**:640-5.

41. Smith R. An amnesty for unpublished trial. Send us details on any unreported trial. *BMJ* 1997;**315**:622.
42. Kessler DA et al. Therapeutic-class wars – drug promotion in a competitive marketplace. *N Engl J Med* 1994;**331**:1350-3.
43. Bero L. et al. The publication of sponsored symposiums in medical Journals. *N Engl J Med* 1992;**327**:1135-40.
44. Nathan DG et al. Academia and industry: lessons from the unfortunate events in Toronto. *Lancet* 1999;**353**:771-2.
45. Rennie D. Evidence-Based Medicine and Biomedical Journals. IV Riunione Annuale. *Network Cochrane Italiano*; Palermo 6 Novembre 1998.
46. Huston P, Moher D. Redundancy, disaggregation and the integrity of medical research. *Lancet* 1996;**347**:1024-6.
47. Tramèr MR et al. Impact of covert duplicate publication on meta-analysis: a case study. *BMJ* 1998;**315**:635-40 (with an accompanying Editorial by CD Naylor: Meta-analysis and the meta-epidemiology of clinical research: ibidem, 617-19).
48. Schwarz RP. Maintaining integrity and credibility in industry-sponsored clinical research. *Controlled Clin Trial* 1991;**12**:753-60.
49. Herxheimer A. Publishing the results of sponsored clinical trial. They are public, not private, property. *BMJ* 1993;**307**:1296-7.
50. Pagliaro L et al. Design of clinical trial, in: Grace ND et al. Portal Hypertension and Variceal Bleeding: An AASLD (American Association for the Study of Liver Disease) Single Topic Symposium. *Hepatology* 1998;**28**:868-80.
51. Sykes R. Being a modern Pharmaceutical Company. Involves making information available on clinical trial programmes. *BMJ* 1998;**317**:1172.
52. Haynes B. Can it work? Does it work? Is it worth it? The testing of healthcare interventions is evolving. *BMJ* 1999;**319**:652-3.
53. Delamothé T Ed. Outcomes into clinical practice. London *BMJ Publishing Group* 1994;1-169.
54. Iezzoni LI Ed. Measuring quality, outcomes and costs of care using large databases. The 6th Regenstrief Conference. *Monographic supplement issue of Ann Intern Med* 1997;**127**:666-774.
55. Epstein AM. The outcomes movement – will it get us where we want to go? *N Engl J Med* 1990;**323**:266-70.
56. Epstein RS, Sherwood LM. From outcomes research to disease management: a guide for the perplexed. *Ann Intern Med* 1996;**124**:832-7.

Glossario dei termini più frequentemente usati per riportare i risultati di un trial o di una meta-analisi

Da parte di alcuni lettori è pervenuta richiesta di spiegazioni in merito a termini, indici, numeri, percentuali, utilizzati in pubblicazioni del *Bollettino d'Informazione sui Farmaci*. Poiché la conoscenza del significato di tali elementi è di fondamentale importanza per una corretta interpretazione di dati clinici e di risultati sperimentali, il Comitato di Redazione del *Bollettino* ha ritenuto opportuno presentare un GLOSSARIO dei termini più frequentemente presenti in letteratura. Questa rubrica, che si occuperà essenzialmente di elementi che compaiono in studi farmacoterapici, avrà carattere reiterativo (seppure in una versione più limitata) e riporterà anche la corrispondente terminologia inglese di riferimento, specie quando essa è di norma utilizzata nella letteratura nazionale ed internazionale.

Sperimentazione (o trial)

Studio finalizzato a valutare l'effetto di un intervento terapeutico o di prevenzione.

La sperimentazione può essere non controllata, controllata ma non randomizzata, o randomizzata (RCT = randomized clinical trial).

Si definiscono controllate le sperimentazioni in cui il trattamento in studio viene valutato in confronto a un altro trattamento (definito di controllo o di riferimento). Il trattamento di controllo può essere farmacologicamente inattivo ("placebo") o attivo.

Sono frequenti le rassegne che riassumono le singole sperimentazioni di uno stesso trattamento. Si definiscono "sistematiche" se effettuano una ricerca esaustiva delle sperimentazioni, le valutano e le riassumono secondo criteri predefiniti. Si definiscono "meta-analisi" le rassegne sistematiche che applicano una specifica metodologia quantitativa alla valutazione delle sperimentazioni.

End point

Si intende un esito o un evento chiaramente definito, il cui comportamento indica l'effetto del trattamento in sperimentazione.

Gli end point intrinsecamente validi ("true") sono quelli clinicamente rilevanti, di immediato e percepibile interesse per il paziente (ad es., prevenzione di una malattia, più lunga sopravvivenza, migliore qualità di vita). Si definiscono "surrogati" gli end point che si presumono patogeneticamente correlati agli end point "true", che si modificano nello stesso senso di questi e che sono di più facile osservazione (ad es: la risposta virologica e delle transaminasi come indici di remissione o guarigione dell'epatite C).

EER (Experimental Event Rate)

Numero percentuale di eventi osservato nel gruppo randomizzato al trattamento in sperimentazione. Esempio:

pio: incidenza % di neuropatia in diabetici in un trial di trattamento intensivo con insulina: 3% (1).

Bibliografia

1. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;**329**:977-86.

CER (Control Event Rate)

Numero percentuale di eventi osservato nel gruppo di controllo. Esempio: incidenza di neuropatia nei diabetici di controllo (in trattamento convenzionale) del trial DCCT: 10%.

Bibliografia

1. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;**329**:977-86.

Intervallo di confidenza 95% (Confidence Interval 95% - 95% CI)

L'intervallo di confidenza (CI), per convenzione espresso generalmente al 95%, viene sempre più usato nella presentazione dei risultati degli studi clinici controllati randomizzati (RCTs) e delle meta-analisi, sostituendo o integrando opportunamente i valori di significatività statistica tradizionali (valori di p) (1). Il concetto di base è che gli studi (RCTs, meta-analisi) informano su un risultato valido per il campione di pazienti preso in esame, e non per l'intera popolazione; il CI al 95% può essere definito (con qualche imprecisione) come il range di valori entro cui è contenuto, con una probabilità del 95%, il valore reale, valido per l'intera popolazione di pazienti.

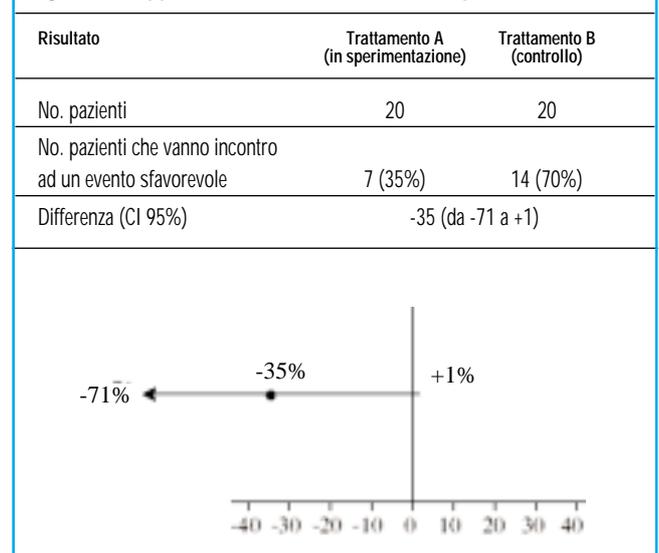
Il CI del risultato di un trial o di una meta-analisi dà informazioni non ricavabili dal valore di p tradizionalmente adottato come indice di significatività statistica. Infatti, il CI dà una doppia informazione: 1) sulla riproducibilità del risultato in altri campioni della popolazione a cui appartiene il campione studiato; 2) sulla significatività statistica: il risultato è statisticamente significativo se il CI non attraversa l'equivalenza tra i due trattamenti studiati.

L'impiego del CI si è rivelato particolarmente utile a capire se il risultato statisticamente negativo di un trial è realmente tale, o se è un falso negativo (2): infatti se il risultato del trial è lontano dall'equivalenza e la non significatività è dovuta ad un CI molto ampio, diventa consistente l'ipotesi di un falso negativo.

Per maggior chiarezza, in figura 1 si riporta un esempio (3): il risultato, la differenza dell'incidenza di eventi sfavorevoli (-35%) in favore del trattamento A in sperimentazione rispetto al trattamento B, non è statisticamente significativa ($p=0,06$). Il CI al 95% di tale risultato è compreso tra -71% dal lato favorevole al tratta-

mento A, e +1% dal lato favorevole al trattamento B. La notevole ampiezza del CI, nettamente asimmetrica a favore di A, indica che il risultato del trial, benché statisticamente non significativo, è compatibile con un effetto terapeutico di A nettamente superiore a quello di B. Nella figura 1, l'equivalenza tra i due trattamenti corrisponde allo zero, poiché il risultato è espresso come differenza di incidenza di effetti sfavorevoli nei due gruppi.

Figura 1: Rappresentazione del CI dell'esempio citato nel testo



In conclusione se si guarda alla precisione degli studi, cioè alla riproducibilità dei loro risultati, essa è tanto maggiore quanto minore è l'ampiezza dell'intervallo di confidenza. Intervalli di confidenza molto ampi indicano una scarsa precisione e riproducibilità di uno studio, e viceversa. Poiché la precisione e riproducibilità di una misura aumentano con l'aumentare del numero di osservazioni, l'ampiezza dell'intervallo di confidenza dei risultati di un trial (o meta-analisi) si riduce al crescere del numero dei pazienti inclusi.

Bibliografia

1. Altman DG. Use of confidence intervals to indicate uncertainty in research findings. *Evidence-Based Medicine* 1996;**1**:102-4.
2. Freiman JA et al. The importance of beta, the type II error and sample size in the design and interpretation of the randomized control trial. Survey of 71 "negative" trials. *N Engl J Med* 1978;**299**:690-4.
3. Rothman KJ. A show of confidence. *N Engl J Med* 1978;**299**:1362-3.

Indicatori di riduzione del rischio di eventi sfavorevoli

ARR (Absolute Risk Reduction)

Riduzione assoluta del rischio di un evento sfavorevole nei pazienti randomizzati al trattamento in sperimentazione rispetto a quelli di controllo. Corrisponde alla formula:

$$[\text{CER} - \text{EER}]$$

Per esempio, nel trial DCCT, l'incidenza di neuropatia fu del 10% nei controlli (CER) e del 3% nei pazienti randomizzati a trattamento intensivo (EER). ARR è pari a $[10\% - 3\%] = 7\%$.

NNT (Number Needed to Treat)

Numero di pazienti che devono essere trattati per prevenire un evento. Corrisponde alla formula:

$$[1/ARR]$$

arrotondando per eccesso al numero intero.

Nell'esempio della neuropatia nel DCCT è pari a $[1/7 = 14,3 \text{ arrotondato a } 15]$.

RRR (Relative Risk Reduction)

Riduzione relativa del rischio di un evento sfavorevole nei pazienti randomizzati al trattamento in sperimentazione rispetto ai controlli. Corrisponde al rapporto:

$$[CER - EER / CER]$$

Nell'esempio della neuropatia nel DCCT è pari a $[10 - 3/10] = 0,7 \text{ o } 70\%$

OR (Odds Ratio)

Rapporto fra la probabilità di un evento nei pazienti randomizzati al trattamento in sperimentazione e la probabilità nei pazienti di controllo. E' un altro indice di riduzione relativa del rischio di un evento nei pazienti randomizzati al trattamento in sperimentazione rispetto ai controlli, e corrisponde alla formula:

$$[EER / 1 - EER] / [CER / 1 - CER]$$

Nell'esempio della neuropatia nel DCCT è pari a $[7/93] / [10/90] = 0,075/0,11 = 0,68 \text{ o } 68\%$.

OR è approssimativamente uguale a RRR se il rischio di base nei controlli è basso ($<10\%$); se il rischio di base è alto, OR tende a valori costantemente più lontani dall'unità rispetto a RRR (1). Per varie ragioni, compresa la scarsa comprensione dei clinici, l'uso di OR dovrebbe essere abbandonato (2) e difatti OR non è più riportata nel glossario di Best Evidence (BMJ) e di ACP Journal Club (Ann Intern Med).

- Bibliografia**
1. Sinclair JC, Bracken MB. Clinically useful measures of effect in binary analyses of randomized trials. *J Clin Epidemiol* 1994;**47**:881-9.
 2. Sackett DL et al. Down with odds ratios! *Evidence-Based Medicine* 1996;**1**:164-6.

Indicatori di aumento della probabilità di eventi favorevoli

Le stesse formule possono essere usate per esprimere la probabilità di un aumento di eventi favorevoli (esempio: negativizzazione del BK nell'espettorato in un trial di trattamento della tubercolosi polmonare) o la probabilità di reazioni avverse al trattamento (esempio: incidenza di neutropenia grave in un trial di un chemioterapico antitumorale). Queste misure sono assai meno usate di quelle che esprimono la riduzione di un

evento sfavorevole ad opera del trattamento sperimentale. Le sigle relative sono comunque le seguenti:

ABI (Absolute Benefit Increase)

Aumento assoluto del beneficio terapeutico nei pazienti randomizzati al trattamento sperimentale rispetto ai controlli.

Corrisponde alla formula:

$$[EER - CER]$$

Per esempio, in una meta-analisi di 16 RCTs dell'Interferone per il trattamento dell'epatite cronica B HBsAg-positiva (1), l'antigenemia HBs si negativizzò nell' 1,8% dei controlli e nel 7,8% dei pazienti trattati; l'aumento assoluto del beneficio terapeutico è pari a $[7,8\% - 1,8\%] = 6\%$.

Bibliografia

1. Wong DK et al. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B and antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1993;**119**:312-23.

NNT (Number Needed to Treat)

Numero di pazienti da trattare per ottenere un beneficio terapeutico in un paziente. Corrisponde alla formula:

$$[100/ABI]$$

Nell'esempio in precedenza riportato è $[100/6] = 16$.

RBI (Relative Benefit Increase)

Aumento relativo del beneficio terapeutico nei pazienti randomizzati al trattamento in sperimentazione rispetto ai controlli. RBI corrisponde alla formula:

$$[EER - CER / CER]$$

Nell'esempio riportato è $[7,8\% - 1,8\% / 1,8\%] = 3,33\%$.

Indicatori di aumento della probabilità di eventi sfavorevoli

ARI (Absolute Risk Increase)

Aumento assoluto del rischio di una reazione avversa nei pazienti che ricevono il trattamento sperimentale rispetto ai controlli. ARI corrisponde alla formula:

$$[EER - CER]$$

NNH (Number Needed to Harm)

Numero di pazienti che devono sottoporsi al trattamento perchè si manifesti una reazione avversa. Corrisponde alla formula:

$$[100/ARI]$$

RRI (Relative Risk Increase)

Aumento relativo del rischio di una reazione avversa nei pazienti che ricevono il trattamento in sperimentazione rispetto ai controlli. Corrisponde alla formula:

$$[EER - CER / CER]$$