Interruzione anticipata dei trials: prassi utile o dannosa?

Data 18 novembre 2008
Categoria scienze_varie

Un editoriale del Lancet richiama alla cautela quando si deve decidere se interrompere anticipatamente uno studio clinico.

Un editoriale del Lancet esamina le problematiche legate alla interruzione anticipata degli RCT. Anzitutto cita un lavoro di Francesco Trotta et al. che ha valutato la robustezza dei dati a breve termine di 25 trials oncologici: 6 non avevano un comitato di monitoraggio e 5 avevano arruolato meno del 40% del campione preventivato. Nonostante questo 11 di questi RCT erano stati usati per ottenere la licenza di commercializzazione. Stranamente tra l'interruzione e la pubblicazione passavano in media due anni. Tuttavia, notano gli autori, i risultati positivi ottenuti dai farmaci testati potrebbero essere stati sovrastimati dalla interruzione precoce.
L'editoriale cita anche una revisione sistematica del 2005 di 143 trials : metà degli studi erano stati interrotti anticipatamente dopo un'analisi ad interim, in molti casi dettata da end-point composti. Solo 8 RCT seguivano le regole di qualità previste dalle linee guida CONSORT. Nonostante il fatto che la pochezza dei dati raccolti portasse probabilmente ad enfatizzare i benefici del trattamento, veniva dedicata troppa attenzione ai risultati positivi e questo potrebbe portare a distorsioni nella pratica clinica e nelle metanalisi. Gli autori infatti invitavano i medici a guardare con un certo scetticismo ai trials interrotti precocemente.
L'editoriale del Lancet conclude che prima di interrompere un trial bisogna giudicare bene la plausibilità dei risultati e il loro significato clinico e non solo basarsi su significatività statistiche risicate.

Fonte:

1. Editorial. Stopping trials early for benefit: too good to be true. The Lancet 2008 Apr 19; 371:1310
2. Trotta F, Apolone G, Garattini S et al. Stopping a trial early in oncology: for patients or for industry?
Annals of Oncology, doi:10.1093/annonc/mdn042 . Pubblicato anticipatamente online il 9 aprile 2008
3. Montori VM et al. Randomized Trials Stopped Early for Benefit . A Systematic Review
JAMA. 2005;294:2203-2209.

Commento di Renato Rossi

Ci siamo già occupati, in una pillola metodologica , della questione sollevata dall'editoriale del Lancet. Vale la pena di richiamare alcuni concetti. L'analisi ad interim e' una procedura di garanzia messa in atto per evitare brutte sorprese. Mentre il trial è in corso i dati preliminari vengono costantemente monitorati da un comitato di esperti, in modo da interrompere lo studio prima del termine previsto se il numero di eventi predefiniti (infarti, ictus, ricoveri per scompenso, fratture femorali, ecc.) dovesse superare una certa soglia rispetto all'altro braccio. Ovviamente lo studio può essere sospeso anticipatamente sia perché il farmaco si dimostra "troppo" efficace rispetto al controllo, sia nel caso opposto, quando il farmaco si dimostra meno efficace. Nel primo caso, infatti, non sarebbe etico continuare lo studio privando i malati (sia quelli arruolati nel braccio controllo sia tutti i malati in genere) di un trattamento che si è dimostrato chiaramente utile anche prima che lo studio finisca, nel secondo caso non si può continuare a trattare soggetti con un farmaco che porta ad esiti peggiori. Tuttavia l'interruzione precoce di una studio comporta anche un rovescio della medaglia.
Con un esempio, che non si richiama ad alcuno studio reale ma ha solo finalità didattiche, chiariremo questo aspetto. Supponiamo che si sia reso disponibile un nuovo trattamento per i pazienti sieropositivi per HIV. Viene effettuato uno studio che paragona la nuova terapia con quella già disponibile, per determinare se si riesce a ritardare la comparsa di AIDS conclamato. Lo studio dovrebbe durare 6 anni ma dopo 3 viene interrotto perché l'analisi ad interim mostra un numero molto minore di insorgenza di AIDS conclamato con il farmaco nuovo. Tuttavia ci si accorge che questo farmaco provoca anche un aumento dell'ictus e dell'infarto fatali, ma la differenza non è eclatante rispetto al farmaco di confronto, vuoi perchè la durata è stata troppo breve, vuoi perchè i pazienti arruolati erano ancora pochi. Non si può escludere però che tale differenza avrebbe potuto diventare rilevante se lo studio fosse durato i sei anni pianificati, avendo a disposizione l'intero campione previsto inizialmente. In questo caso l'interruzione anticipata da un lato permette di estendere i benefici del nuovo farmaco nel ritardare la comparsa di AIDS a una vasta schiera di malati, dall'altro impedisce, però, di valutare compiutamente il suo profilo di rischio. L'interruzione anticipata non permette, come s'è detto, di arruolare l'intera popolazione inizialmente prevista nel protocollo dello studio, che perde così la potenza statistica sui cui parametri era stato progettato. Ciò può portare a bias interpretativi che richiedono una certa prudenza nel giudicare i risultati. In altre parole, i vantaggi della nuova terapia possono risultare amplificati mentre i rischi possono essere sottovalutati .
In questo processo il comitato di monitoraggio deve rivestire il ruolo principale nel prendere la decisione , che deve avvenire secondo regole rigorose.
La conclusione,a nostro parere, è semplice: l'interruzione anticipata dovrebbe essere l'eccezione e non la regola ed avvenire solo quando si è ragionevolmente certi dei benefici del trattamento.

Referenze

1. http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2638
2. Mueller PS et al. Ethical Issues in Stopping Randomized Trials Early Because of Apparent Benefit. Ann Intern Med 2007 Jun 19; 146:878-881
3. Grant A. Stopping clinical trials early. BMJ 2004 Sept 4; 329:525-526.