

BENE, BRAVO, BIF!

La rubrica "BENE, BRAVO, BIF!", inaugurata in questo numero del Bollettino d'Informazione sui Farmaci, nasce con lo scopo di affrontare temi approfonditi in un articolo di particolare interesse, pubblicato su riviste scientifiche internazionali nel corso dei due mesi precedenti. Il tema trattato viene presentato attraverso un'intervista al primo autore dello stesso articolo.

Studi controllati randomizzati interrotti per benefici: usare con cautela

Recentemente è apparso su *Jama*¹ un articolo che riporta i risultati di una revisione sistematica sulle sperimentazioni controllate randomizzate (RCT) che vengono interrotte per benefici prima della conclusione prevista dal disegno sperimentale e per le quali, spesso, non viene riportato il motivo specifico dell'interruzione. Riportiamo l'intervista a Gordon H. Guyatt*, uno degli autori dell'articolo, e i riassunti in italiano e inglese della revisione sistematica per capire meglio i motivi per cui spesso gli RCT vengono interrotti precocemente e, soprattutto, perché questi studi sono così importanti per la pratica clinica.

L'intervista



Intervista a Gordon H. Guyatt*

Da cosa è dipeso il vostro interesse per gli studi controllati randomizzati (RCT) interrotti per benefici prima della conclusione prevista dal disegno sperimentale?

I medici hanno difficoltà nell'interpretazione dei risultati degli RCT interrotti precocemente per benefici. Non si sa molto, comunque, della prevalenza in letteratura degli studi caratterizzati da questo tipo di esito. Inoltre, poco sappiamo riguardo il rispetto delle raccomandazioni dei Consolidated Standards of Reporting Trials - CONSORT² da parte dei ricercatori che riportano i risultati di questi trial.

Così, il clinico non solo deve usare la consueta prudenza meto-

dologica per proteggersi dai condizionamenti usuali presenti negli RCT, ma deve anche considerare attentamente i fattori che determinano la decisione di interrompere lo studio prima del tempo.

Perché gli RCT interrotti precocemente per benefici sono così importanti per la pratica clinica?

Perché questo genere di studio riceve grande attenzione. Quando un RCT evidenzia un effetto della terapia maggiore del previsto, i ricercatori possono concludere, prima che il trial esaurisca il suo percorso, che un trattamento è superiore ad un altro. Gli studi clinici interrotti per effetti dannosi o per mancanza di risultati tendono a determinare una diminuzione o un'interruzione nell'uso di una terapia inefficace o dannosa. Di contro, i trial interrotti per i benefici dimostrati possono evitare nella rapida identificazione, approvazione e disseminazione di nuovi, promettenti trattamenti.

Come era impostato lo studio di cui avete dato i risultati sul JAMA?

Abbiamo concentrato la nostra attenzione sugli aspetti epidemiologici degli RCT precocemente interrotti e sulle modalità seguite nel riportarne i risultati. Abbiamo incluso nella ricerca tutte le 143 sperimentazioni controllate randomizzate presenti in MEDLINE, EMBASE e Current Contents, che evidenziavano una sospensione dello studio per benefici prima del tempo, senza prevedere criteri di esclusione.

Quali sono le caratteristiche prevalenti degli RCT interrotti precocemente per benefici?

Gran parte di questi RCT studiava interventi farmacologici, era condotta in ambiti disciplinari nei quali è fiorente l'attività di ricerca clinica sperimentale e riguardava patologie per le quali l'introduzione di nuove terapie avrebbe potuto tradursi in un beneficio immediato per il paziente: per esempio, le sindromi coronariche acute o il cancro del polmone. Gli RCT studiavano popolazioni di pazienti di ampiezza variabile, fino ad un massimo di 18 mila malati. Oltre la

¹Gordon H. Guyatt insegna e svolge attività clinica presso il Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics della McMaster University di Hamilton, Ontario (Canada). All'inizio degli anni Novanta, coniò l'espressione "evidence based medicine", e curò con David Sackett l'edizione delle Users' Guides to the Medical Literature, che aprirono la strada al metodo della cosiddetta "medicina basata sulle prove di efficacia".

metà dei trial (64 su 117) era finanziata da un ente o un'industria a scopo di lucro.

Nel 22% degli studi, la soddisfazione di un end-point secondario può aver determinato la decisione di interrompere la ricerca, per esempio la riduzione degli episodi di angina in un end-point composto da "morte - infarto miocardico - angina".

Sospettate esistano degli interessi nell'interrompere precocemente gli RCT?

Ricercatori, pazienti e loro associazioni, institutional review boards, agenzie e industrie finanziatrici possono avere diversi ma convergenti interessi a interrompere uno studio non appena emerge un'importante differenza nella risposta tra il gruppo sperimentale e quello di controllo. Sia chi ricerca, sia chi pubblica, sia chi finanzia può essere attratto dalla possibilità di maggiore risonanza e pubblicità al proprio lavoro. La possibilità di lasciare l'attuale per una terapia più vantaggiosa può essere un buon motivo per la richiesta di interruzione di uno studio da parte dei

pazienti e delle loro associazioni, mentre l'opportunità di risparmiare dollari può motivare chi finanzia.

Quali responsabilità hanno le riviste scientifiche e i loro direttori?

Chi dirige le riviste mediche sembra non prestare attenzione ai risvolti problematici insiti nei trial interrotti prima del tempo per benefici. I periodici più autorevoli continuano a pubblicare i risultati di questi studi senza esigere dagli autori che dell'interruzione e delle sue ragioni sia data esauriente spiegazione nell'abstract dell'articolo, e senza richiedere che il lavoro illustri il dettaglio delle motivazioni così che i lettori possano farsi correttamente un'idea. Non si può non considerare come la maggior parte degli articoli riguardanti studi interrotti per benefici sia stata pubblicata sul *New England Journal of Medicine* (55), su *The Lancet* (27) e sul *JAMA* (6).

Ma anche le società scientifiche e le organizzazioni professionali continuano a produrre rac-

comandazioni cliniche sulla base di trial precocemente interrotti per benefici, compresi quelli registrati su end-point secondari.

Nella letteratura biomedica, manca spesso la descrizione adeguata dei metodi utilizzati per prendere la decisione di interrompere uno studio controllato randomizzato. Negli studi interrotti per benefici, gli effetti della terapia sono solitamente molto maggiori di quelli poi documentati da ricerche regolarmente condotte a termine.

Sono queste le ragioni che suggerirebbero ai medici di guardare ai risultati di questo genere di ricerche con una buona dose di scetticismo. **bif**

Bibliografia

1. Montori VM, Devereaux PJ, Adhikari NK, et al. Randomized trials stopped early for benefit. A systematic review. *JAMA* 2005; 294: 2203-9.
2. Si tratta di linee-guida internazionali riguardanti la qualità dei report di studi controllati randomizzati, adottati dalle più importanti riviste mediche; vedi <http://www.consort-statement.org/> (visitato il 7 novembre 2005).

Riassunto

Montori VM, Devereaux PJ, Adhikari NK, et al. *Randomized trials stopped early for benefit. A systematic review. JAMA* 2005; 294: 2203-9.

Background. Le sperimentazioni cliniche randomizzate che vengono interrotte precocemente per benefici sono spesso oggetto di forte attenzione ed influenzano molto la pratica clinica. Tuttavia, spesso, fattori quali la prevalenza, l'ampiezza e la credibilità degli effetti del trattamento sono sconosciuti e non è chiaro come vengano riportate le informazioni sul motivo per cui gli sperimentatori hanno deciso di interrompere lo studio.

Obiettivo. Valutare l'epidemiologia e la qualità delle informazioni sulle sperimentazioni cliniche randomizzate interrotte precocemente per benefici.

Fonte dei dati. Revisione sistematica, aggiornata al

novembre 2004, di MEDLINE, EMBASE, indici di riviste, e altre banche dati di riviste full text, per identificare le sperimentazioni cliniche randomizzate interrotte precocemente per benefici.

Selezione degli studi. Sperimentazioni cliniche randomizzate interrotte precocemente perché i risultati erano a favore dell'intervento. Non ci sono stati criteri di esclusione.

Estrazione dei dati. Dodici revisori, che hanno lavorato in maniera indipendente e a coppie, hanno estratto i dati sull'ambito trattato e il tipo di intervento testato e hanno riportato informazioni sui finanziamenti, il tipo di end-point che ha determinato l'interruzione dello studio, l'effetto del trattamento, la durata del follow-up, la grandezza del campione stimato e il campione totale studiato, il ruolo svolto nell'interruzione dello studio da un comitato di monitoraggio dei dati e della sicurezza, il numero di analisi ad interim programmate e portate a termine, e

l'esistenza e il tipo dei metodi di monitoraggio, dei confini statistici e delle procedure di aggiustamento per le analisi ad interim e l'interruzione precoce.

Sintesi dei dati. Delle 143 sperimentazioni interrotte precocemente per benefici, la maggioranza (92) è stata pubblicata su riviste scientifiche di grande impatto. Si è trattato maggiormente di sperimentazione sui farmaci finanziate dall'industria in ambito cardiologico, oncologico e sull'AIDS. La percentuale degli studi pubblicati in riviste di grande impatto, che sono stati interrotti precocemente per benefici, è aumentata da 0,5% nel 1990-1994 a 1,2% nel 2000-2004 ($p < 0,001$). In media, gli studi hanno reclutato il 63% (DS, 25%) del campione programmato e sono stati interrotti dopo una media di 13 (variazione dell'interquartile [IQR], 3-25) mesi di follow-up, un'analisi ad interim, e dopo che una media di 66 (IQR, 23-195) pazienti aveva riportato l'end-point che ha determinato l'interruzione dello studio (evento). La proporzione del rischio tra le sperimentazioni interrotte è stata in media dello 0,53 (IQR, 0,28-0,66). Centotrentacinque (94%) delle 143 sperimentazioni non hanno riportato: la numerosità del campione programmato ($n = 28$), l'analisi ad interim per cui lo studio è stato interrotto ($n = 45$), se un regolamento relativo all'interruzione ha influito sulla decisione ($n = 48$), o se un'analisi aggiustata ha giustificato il monitoraggio ad interim e l'interruzione ($n = 129$). Le sperimentazioni con pochi eventi hanno riportato effetti del trattamento maggiori (odds ratio, 28; intervallo di confidenza al 95%, 11-73).

Conclusioni. Gli studi controllati randomizzati interrotti precocemente per benefici stanno diventando sempre più diffusi; spesso viene fatto l'errore di non riportare in maniera soddisfacente le informazioni rilevanti sulla decisione che ha portato all'interruzione dello studio, e si mostrano in maniera inverosimile i grandi effetti del trattamento, soprattutto quando il numero degli eventi è ridotto. Ciò significa che i medici dovrebbero considerare con scetticismo i risultati derivanti da queste sperimentazioni.

Abstract

Background. Randomized clinical trials (RCTs) that stop earlier than planned because of apparent benefit often receive great attention and affect clinical practice. Their prevalence, the magnitude and plausibility of their treatment effects, and the extent to which they report information about how investigators decided to stop early are, however, unknown.

Objective. To evaluate the epidemiology and reporting quality of RCTs involving interventions stopped early for benefit.

Data sources. Systematic review up to November 2004 of MEDLINE, EMBASE, Current Contents, and full-text journal content databases to identify RCTs stopped early for benefit.

Study selection. Randomized clinical trials of any intervention reported as having stopped early because of results favoring the intervention. There were no exclusion criteria.

Data extraction. Twelve reviewers working independently and in duplicate abstracted data on content area and type of intervention tested, reporting of funding, type of end point driving study termination, treatment effect, length of follow-up, estimated sample size and total sample studied, role of a data and safety monitoring board in stopping the study, number of interim analyses planned and conducted, and existence and type of monitoring methods, statistical boundaries, and adjustment procedures for interim analyses and early stopping.

Data synthesis. Of 143 RCTs stopped early for benefit, the majority (92) were published in 5 high-impact medical journals. Typically, these were industry-funded drug trials in cardiology, cancer and human immunodeficiency virus/AIDS. The proportion of all RCTs published in high-impact journals that were stopped early for benefit increased from 0.5% in 1990-1994 to 1.2% in 2000-2004 ($P < 0.001$ for trend). On average, RCTs recruited 63% (SD, 25%) of the planned sample and stopped after a median of 13 (interquartile range [IQR], 3-25) months of follow-up, 1 interim analysis, and when a median of 66 (IQR, 23-195) patients had experienced the end point driving study termination (event). The median risk ratio among truncated RCTs was 0.53 (IQR, 0.28-0.66). One hundred thirty-five (94%) of the 143 RCTs did not report at least 1 of the following: the planned sample size ($n = 28$), the interim analysis after which the trial was stopped ($n = 45$), whether a stopping rule informed the decision ($n = 48$), or an adjusted analysis accounting for interim monitoring and truncation ($n = 129$). Trials with fewer events yielded greater treatment effects (odds ratio, 28; 95% confidence interval, 11-73).

Conclusions. RCTs stopped early for benefit are becoming more common, often fail to adequately report relevant information about the decision to stop early, and show implausibly large treatment effects, particularly when the number of events is small. These findings suggest clinicians should view the results of such trials with skepticism.