

Eligibility Criteria of Randomized Controlled Trials Published in High-Impact General Medical Journals

Van Spall HGC, et al.

JAMA 2007; 297:1233-1240

SIF- Lo Studio Osservazionale del Mese –

A cura del Dr. Giampiero Mazzaglia

Marzo 2008

Questo mese ci occupiamo di un argomento che solo indirettamente riguarda gli studi osservazionali. Ovvero, le problematiche relative alla validità esterna degli studi clinici. **I trial clinici randomizzati (RCTs) sono accettati come gli studi metodologicamente più corretti** per la valutazione dell'efficacia di nuovi interventi terapeutici; nell'ambito delle linee-guida essi rappresentano la prova più rilevante, necessaria a produrre una raccomandazione terapeutica da implementare nella pratica clinica. Nel disegno di un RCT viene rivolta grande attenzione alla **validità interna**, ovvero alla certezza con cui si stabilisce che niente altro a prescindere dal trattamento influenza l'esito. Questo aspetto viene generalmente garantito dalla randomizzazione in due gruppi con caratteristiche omogenee.

La **validità esterna**, si riferisce invece alla possibilità di generalizzare i risultati provenienti dal campione arruolato nei RCTs, a popolazioni, ambienti e tempi diversi da quelli in cui è stata condotta la ricerca. La validità esterna può essere compromessa dal limitato accesso dei pazienti ai centri di sperimentazione, dalla resistenza dei medici a randomizzare i pazienti, dalla difficoltà ad ottenere il consenso informato, dalla mancanza di rigorosi criteri di inclusione ed esclusione, dai costi. Uno studio recente, condotto negli USA, ha dimostrato che in una coorte di pazienti affetti da scompenso cardiaco, soltanto il 13-25% aveva le caratteristiche cliniche di elegibilità utilizzate per arruolare pazienti in tre dei più importanti RCTs pubblicati sullo scompenso. Un altro esempio riguarda la proporzione di donne arruolate nei RCTs cardiovascolari, che risulta sempre nettamente inferiore rispetto a quanto atteso dalla prevalenza di patologie cardiovascolari nei due sessi. Senza una adeguata conoscenza della reale efficacia di un trattamento nella popolazione generale, i medici potrebbero prescrivere un trattamento riconosciuto come efficace senza trovare alcun beneficio per il paziente, oppure esporre il paziente ad un rischio di un inaspettato evento avverso.

In questo senso, **il presente studio**, pubblicato su JAMA, **ha l'obiettivo di determinare le ragioni e l'impatto dei criteri di esclusione applicati nei RCTs** pubblicati nelle più importanti riviste mediche, nel determinare una riduzione della rappresentatività di pazienti con specifiche caratteristiche demografiche e cliniche.

La ricerca dalla letteratura è stata limitata ai RCTs pubblicati dal Gennaio 2004 al Dicembre 2005 nelle seguenti riviste:

American Journal of Medicine, Annals of Internal Medicine, Archives of Internal Medicine, British Medical Journal, Canadian Medical Association Journal, Journal of the American Medical Association, Journal of General Internal Medicine, Lancet, New England Journal of Medicine. Su un totale di 4827 articoli intercettati su MEDLINE, sono stati selezionati per l'analisi finale **283 studi clinici**.

Per ogni RCTs selezionato, i criteri di inclusione ed esclusione sono stati definiti utilizzando la seguente metodologia: ad esempio, un RCT sulla prevenzione delle ulcere del piede in pazienti diabetici ha arruolato i seguenti pazienti: (1) pazienti ricoverati in un reparto di medicina; (2) età > 65 anni; (3) diabete mellito; (4) ulcera del piede di primo grado; (5) funzione renale normale. In questo esempio il diabete mellito e l'ulcera del piede sono stati considerati come criteri di inclusione, mentre l'età e la funzione renale come criteri di esclusione, in quanto sono stati esclusi pazienti in base a questi due criteri.

Tutti i criteri di esclusione rilevati dai diversi RCT sono stati sottoposti a giudizio in cieco, sia tra specialisti di diverse discipline che tra gli stessi sperimentatori, e sono stati classificati come segue:

1. Ammissibilità per l'esclusione da un RCT

- Impossibilità ad ottenere un consenso informato
- Possibilità che il trattamento sperimentale oppure il placebo siano nocivi al soggetto arruolato
- Possibilità che il trattamento non sia efficace in quanto: (a) il soggetto arruolato ha scarse probabilità di avere l'esito di interesse; (b) il soggetto arruolato non è a rischio di sviluppare l'esito di interesse; (c) il soggetto arruolato ha un tipo di patologia che non risponde al trattamento

- Possibilità che gli effetti dell'intervento siano difficili da interpretare in quanto: (a) il soggetto è in trattamento con altri farmaci che possono confondere il reale effetto del trattamento sperimentale; (b) il soggetto ha patologie simili all'esito sotto osservazione, che rendono difficile l'interpretazione dell'effetto del trattamento sperimentale.

2. Ingiustificata esclusione da un RCT

- Non è stata fornita nello studio una ragionevole spiegazione all'esclusione per le seguenti ragioni: (a) età; (b) sesso; (c) condizioni correlate al genere come mestruazioni, gravidanza, allattamento; (d) gruppi etnici e religiosi; (e) istruzione; (f) stato socio-economico; (g) stato cognitivo; (h) abilità o disabilità fisica; (i) presenza di patologie croniche.

- Le patologie selezionate e/o l'intervento sperimentale non hanno un'influenza diretta, secondo gli sperimentatori, con le caratteristiche sopramenzionate.

3. Esclusione da un RCT potenzialmente giustificata

- La spiegazione fornita per l'esclusione non è né ammissibile né ingiustificabile;

- Il soggetto potrebbe non aderire al trattamento;

- Il soggetto potrebbe non completare il follow-up.

Dai risultati del presente studio emerge che sul totale dei RCT selezionati, il 62,9% riguarda trattamenti farmacologici ed il 40% circa è focalizzato su malattie cardiovascolari, patologie infettive e malattie neoplastiche.

L'età rappresenta la principale motivazione per l'esclusione dai RCTs nel 72,1% dei casi. I soggetti pediatrici sono stati esclusi nel 60,1% dei RCTs, mentre i soggetti anziani (>65 anni) nel 38,5% dei casi. Il genere femminile o condizioni ad esso correlate ha rappresentato un criterio specifico di esclusione nel 47,0% dei RCTs. È interessante rilevare che il genere maschile ha rappresentato uno specifico criterio di esclusione in solo nel 7,8% dei RCTs. La presenza di patologie concomitanti complessivamente ha rappresentato un criterio di esclusione nell'81,3% dei RCTs ed in molti casi (30,9%) non è stato chiarito né il tipo di patologia né le ragioni.

L'applicazione dei criteri sopra descritti per l'ammissibilità o ingiustificata esclusione dei soggetti, indica che l'84,1% dei RCTs conteneva almeno un criterio ingiustificato di esclusione. Su 2709 criteri analizzati solo il 47,2% trovavano ampia giustificazione nel contesto del RCT valutato, il 15,9% risultavano potenzialmente giustificabili ed il 37,1% appariva ingiustificato. Ancora una volta l'età (78,4%), il sesso femminile (52,6%) e la presenza di patologie concomitanti (64,8%) risultavano le categorie per le quali l'esclusione è risultata maggiormente ingiustificata.

I risultati delle analisi multivariate indicano inoltre che:

- Il numero totale di criteri di esclusione applicati è associato ai RCTs condotti per la valutazione dell'efficacia di trattamenti farmacologici (RR: 1,35; 95% CI: 1,11- 1,65), rispetto ai RCTs che valutano l'efficacia di interventi non farmacologici;

- Il numero di criteri di esclusione ingiustificati applicati è associato ai RCTs condotti per la valutazione dell'efficacia di trattamenti farmacologici (Coefficiente: +14.5%; 95% CI: 6,1%-22,9%), rispetto ai RCTs che valutano l'efficacia di interventi non farmacologici;

- I RCTs sponsorizzati dalle industrie farmaceutiche tendono ad escludere maggiormente soggetti anziani con diverse comorbidità ed in trattamento concomitante con altri farmaci. Sia l'esclusione per patologie concomitanti che quella associata ad altri trattamenti farmacologici è risultata ingiustificata.

Esistono naturalmente dei **benefici all'uso di stringenti criteri di elegibilità**. Tutti i RCTs nei quali le popolazioni sono omogenee producono risultati generalmente più solidi. Tuttavia, come già sottolineato, se gli studi vengono disegnati su popolazioni altamente selezionate esiste il rischio di escludere dai RCT pazienti che hanno un'alta probabilità di ricevere il trattamento nella pratica clinica. Questa inappropriata generalizzabilità dei risultati dei RCT a popolazioni generalmente escluse ha come effetto, da un lato di aumentare il rischio di eventi avversi (es. iperkaliemia da spironolattone), dall'altro di ridurre l'efficacia di un trattamento (es. uso di ACE-inibitori nella popolazione nera americana). Riguardo alla problematica di genere, l'NIH americano ha stipulato che tutti i protocolli di ricerca forniscano delle solide giustificazioni all'esclusione delle donne dai RCT. La decisione di arruolare donne in gravidanza oppure in età fertile dovrebbe essere attentamente considerata. Tuttavia, molti farmaci potrebbero essere studiati con sicurezza anche in queste popolazioni con risultati di enorme importanza per la futura sicurezza delle donne in gravidanza e del neonato. Ad esempio, il RCT promosso dall'NIH sul trattamento della zidovudina nelle donne in gravidanza affette da AIDS,

fu interrotto precocemente alla luce dell'evidente riduzione della trasmissione del virus HIV nel feto nel gruppo trattato, rispetto ai controlli.

Gli autori del presente studio concludono sostenendo la necessità di minimizzare al massimo l'esclusione dei soggetti dai RCT e di produrre dei principi condivisi su questo argomento.

L'approvazione e la disseminazione nel periodo 1996-1998 dei principi del CONSORT statement sugli standard di pubblicazione dei RCT, ha ridotto significativamente, come dimostrato nello studio, la percentuale di criteri di esclusione ingiustificati dal 36,6% nel periodo 1994-1998 al 26,5% nel periodo 1999-2005). Contestualmente, **i risultati di questo studio mettono in evidenza il ruolo che potrebbero avere gli studi osservazionali su larga scala, ad integrazione degli studi clinici, per formulare raccomandazioni sulla sicurezza ed efficacia dei farmaci, in particolare in quelle popolazioni poco rappresentate nei RCTs.** I risultati degli studi osservazionali, se ben condotti, non sembrano sovrastimare in maniera sistematica la dimensione di un effetto di un trattamento, rispetto a quanto emerge nei RCTs ([Randomized, Controlled Trials, Observational Studies, and the Hierarchy of Research Designs](#). N Engl J Med 2000; 342:1887-1892).

Ettore Napoleone

**Responsabile Nazionale FIMP Ricerca e Sperimentazione sui Farmaci
Membro Gruppo Multidisciplinare AIFA " Farmaci e Bambini"**