

# Quanto sono trasferibili nella vita reale i protocolli di intervento utilizzati nei trial clinici e i relativi risultati?

Are clinical trial results transferable in the real life?

Enrico Natale<sup>1</sup>, Alfiera Marsocci<sup>2</sup>

<sup>1</sup> UOC Cardiologia 1, Azienda Ospedaliera S. Camillo Forlanini, Roma

<sup>2</sup> UOC Medicina, Policlinico L. Di Liegro, Roma, Italy

## Abstract

Generally in the clinical practice patients are more complex in comparison with those included in the clinical trials. In this article, we discuss three relevant items, which may implement the transferability of the clinical trial results in the real world. The observational studies have fewer restrictions on the number of patients included, due to more relaxed inclusion and exclusion criteria than in randomized clinical trials. The absence of randomization however may lead to potential for bias. The recurrent event analysis may extend the positive results of clinical trials regarding the reductions of the first primary endpoint event to total events, including those beyond the first event. This analysis is of great interest in the clinical practice, where recurrent events are common. Finally the reliability of subgroup analysis is discussed. Pre-specified subgroup analyses are more credible and valuable than post-hoc analyses.

## Riassunto

Nella pratica clinica i pazienti sono generalmente più complessi rispetto alle popolazioni studiate nei trial clinici. Si rendono necessari pertanto strumenti di analisi che integrino i trial clinici. In questo articolo vengono esaminati alcuni punti di rilevante importanza nella

definizione di una corretta applicabilità dei risultati dei trial clinici al mondo reale. Il primo punto riguarda il ruolo e i limiti degli studi osservazionali. Il secondo tratta delle analisi degli eventi ricorrenti, una modalità di analisi dei trial clinici che rende i risultati più aderenti alla vita reale, nella consapevolezza che limitare i dati di outcome al primo evento sia riduttivo rispetto alla necessità di stabilire che l'intervento studiato nel trial confermi la sua efficacia anche sugli eventi successivi al primo. Il terzo punto riguarda la controversa questione delle analisi per sottogruppi, uno strumento utile per generare ipotesi, ma discutibile quando impiegato per rimediare a trial con risultati negativi o estendere i risultati di trial positivi a sottopopolazioni particolari di pazienti.

## Introduzione

I pazienti che accedono alle valutazioni e alle terapie cardiologiche nel mondo reale sono di gran lunga più eterogenei e complessi rispetto a quelli inclusi nei trial clinici. Un esempio paradigmatico è la discrepanza tra numero di pazienti anziani arruolati nei trial clinici e nei registri sulle sindromi coronariche acute con e senza soprasslivellamento del segmento ST. Il numero di pazienti con età maggiore o uguale a 75 anni infatti raddoppiava dal 14% al 28%, quando si confrontavano i registri con i trial clinici sull'infarto miocardico acuto con soprasslivellamento del segmento ST, e saliva dal 18% al 38%, quando si esaminavano i pazienti inclusi nei registri con quelli arruolati nei trial clinici sulle sindromi coronariche acute senza soprasslivellamento del segmento ST [1,2]. Dati del mondo reale indicano come nei pazienti dimessi dopo una sindrome coronarica acuta ad alto rischio, senza soprasslivellamento del segmento ST, l'età tra 70 e 80 anni si associa a un rischio di successivi eventi cardiovascolari gravi [morte, infarto, ictus] aumentato di almeno due volte rispetto ai pazienti più giovani. Tale rischio si quadruplica quando si confronta la popolazione ultraottantenne con i pazienti di età inferiore a 70 anni. Nello stesso registro inoltre i vantaggi significativi delle terapie di rivascularizzazione su morte cardiovascolare e infarto miocardico, rispetto alla terapia conservativa, si mantengono anche come differenze percentuali in tutti i gruppi di età, con un chiaro vantaggio numerico, in termini di eventi risparmiati nei pazienti più anziani [3].

La medicina basata sulle evidenze scientifiche deve guidare l'agire clinico quotidiano, ma la complessità dei pazienti che accedono alle nostre cure richiede l'uso di strumenti di analisi che integrino i trial clinici. Le linee guida emanate dalle società scientifiche sono uno strumento utile, ma richiedono anch'esse una analisi critica e indipendente. Uno studio recente infatti rileva come i conflitti di interesse siano tutt'altro che rari e spesso non completamente dichiarati tra i membri dei panel estensori [4,5].

Corresponding author: Enrico Natale, UOC Cardiologia 1, Azienda Ospedaliera S. Camillo Forlanini, Roma, Italy.  
E-mail: natale.enrico@tiscali.it

Key words: Observational studies; recurrent events; subgroups analysis.  
Parole chiave: Studi osservazionali; eventi ricorrenti; sottogruppi.

Received for publication: 4 April 2016  
Accepted for publication: 11 April 2016

©Copyright E. Natale and A. Marsocci, 2015  
Tipografia PI-ME Editrice, Italy  
Monaldi Archives for Chest Disease Cardiac Series 2015; 84:733  
doi: 10.4081/monaldi.2015.733

This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License (by-nc 4.0) which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.

In questo articolo vengono esaminati alcuni punti di rilevante importanza nella definizione di una corretta applicabilità dei risultati dei trial clinici al mondo reale. Il primo punto riguarda il ruolo e i limiti degli studi osservazionali. Il secondo tratta delle analisi degli eventi ricorrenti, una modalità di analisi dei trial clinici che rende i risultati più aderenti alla vita reale, nella consapevolezza che limitare i dati di outcome al primo evento sia riduttivo rispetto alla necessità di stabilire che l'intervento studiato nel trial confermi la sua efficacia anche sugli eventi successivi al primo. Il terzo punto riguarda la controversa questione delle analisi per sottogruppi, uno strumento utile per generare ipotesi, ma discutibile quando impiegato per rimediare a trial con risultati negativi o estendere i risultati di trial positivi a sottopopolazioni particolari di pazienti.

## Studi osservazionali

La gerarchia delle evidenze scientifiche prevede al vertice della piramide quelle derivanti da almeno un trial clinico randomizzato controllato appropriato (classe I)=, seguite quelle desunte da trial ben disegnati controllati non randomizzati (classe II-1) e dagli studi osservazionali (classe II-2) che abbiano le seguenti caratteristiche: ben progettati, analisi caso-controllo o coorte, provenienti da più di un centro o gruppo di ricerca. Seguono le evidenze che derivano da casistiche multiple o da risultati eclatanti di esperimenti non controllati (classe II-3); un tipico esempio di questa ultima situazione è rappresentato dai risultati della terapia con la penicillina negli anni '40. Infine alla base della piramide si collocano le evidenze prodotte da opinioni di esperti, esperienza clinica e descrizione di casi clinici (classe III) [6].

Gli studi osservazionali quindi sono collocati a un livello di evidenze intermedio. In un'analisi di confronto tra studi osservazionali e trial randomizzati in diversi contesti clinici alcuni ricercatori hanno osservato risultati simili, con una minore variabilità negli studi osservazionali, dovuta, secondo gli stessi autori, ad una maggiore eterogeneità delle popolazioni incluse in questi studi e quindi ad una maggiore generalizzabilità dei risultati nella pratica clinica, rispetto a quelli dei trial randomizzati [7].

I vantaggi degli studi osservazionali sono numerosi. Il principale è l'impiego di criteri di inclusione ed esclusione più larghi, rispetto ai trial randomizzati, con possibilità di studiare un numero elevato di pazienti, generalmente oltre 30.000, e molteplici outcome; la probabilità di intercettare eventi avversi rari è pertanto maggiore. È possibile effettuare follow-up a lungo termine, anche di dieci anni e oltre. Gli studi osservazionali sono meno influenzati da considerazioni etiche, rispetto ai trial randomizzati, quando si usano dati derivati dalla pratica clinica di routine. Possono includere situazioni cliniche più complesse e utilizzare disegni di ricerca alternativi, come i confronti appaiati per gruppi con caratteristiche paragonabili. Sono più economici rispetto ai trial randomizzati, soprattutto se sono retrospettivi [6].

Di contro, gli studi osservazionali presentano anche diversi svantaggi. La mancanza di randomizzazione comporta la possibilità che si verifichino errori o incertezze nella interpretazione dei risultati, in relazione anche alla difficoltà di controllo di tutte le variabili che si associano ai gruppi studiati. I costi di studi osservazionali prospettici, inoltre, possono avvicinarsi a quelli dei trial randomizzati [6].

## Analisi degli eventi ricorrenti

Gli endpoint studiati nei trial clinici randomizzati riguardano nella maggior parte dei casi il primo evento osservato nel follow-up. Nel trasferire il risultato favorevole di un trial nel mondo reale, il medico clinico si aspetta che l'intervento dimostrato efficace nel ridurre il primo

evento, lo sia anche per gli eventi successivi. È necessario tuttavia che questa convinzione sia supportata da evidenze scientifiche. Alcuni recenti trial clinici, come il TRITON-TIMI 38 e l'IMPROVE-IT, hanno recepito tale esigenza clinica e inserito l'analisi degli eventi ricorrenti nella valutazione degli outcome [8,9]. Nel primo è stata confermata l'efficacia di prasugrel nei pazienti con sindrome coronarica acuta inviati a procedure coronariche interventistiche, nel ridurre l'endpoint primario, rappresentato dal primo evento cardiovascolare [morte, infarto miocardico o ictus], anche per gli eventi cardiovascolari successivi al primo [8]. Nell'IMPROVE-IT è stata effettuata una articolata analisi degli eventi ricorrenti inclusi nell'endpoint primario [morte cardiovascolare, infarto miocardico o ictus non fatali, angina instabile, rivascularizzazione], che ha consentito di aggiungere ai 5314 primi eventi, 4231 eventi ricorrenti, per un totale di 9545 eventi [9]. Nel gruppo randomizzato all'associazione simvastatina/ezetimibe, rispetto al gruppo con sola simvastatina, la riduzione del rischio relativo per gli eventi totali dell'endpoint primario fu del 9% e il numero di eventi ricorrenti prevenuti superò il numero dei primi eventi (251 vs 170); il massimo numero di eventi osservati per paziente fu 14 [9].

Ampliare l'analisi di efficacia al totale degli eventi studiati negli endpoint predefiniti offre l'indubbio vantaggio di rappresentare una situazione più aderente alla realtà clinica, dove la crescente complessità dei pazienti favorisce la ricorrenza degli eventi morbosi.

## Analisi per sottogruppi

Le analisi per sottogruppi vengono generalmente effettuate per tre motivi. Il primo riguarda la valutazione della coerenza dei risultati del trial in particolari sottopopolazioni di pazienti, come ad esempio maschi e femmine o giovani e anziani. Il secondo riguarda l'indagine su particolari effetti positivi o negativi del trattamento in sottogruppi. Il terzo mira al superamento di eventuali risultati negativi nel trial generale con sottoanalisi favorevoli. Tra tutti, quest'ultimo è il più insidioso e viene generalmente ritenuto inappropriato dalla comunità scientifica [10]. Paradigmatica risulta a tale proposito l'osservazione di Peter Sleight, che in una paradossale analisi per sottogruppi applicata allo studio ISIS-2 descrisse l'assenza di effetti favorevoli dell'aspirina dopo infarto miocardico nei nati sotto il segno dei gemelli o della bilancia [11].

Diversi criteri consentono di valutare la credibilità delle analisi per sottogruppi. Riguardano il disegno dello studio, la sua analisi o il contesto. Per il primo punto, è necessario sapere se la variabile del sottogruppo sia una caratteristica basale o un fattore di stratificazione alla randomizzazione. Il criterio più importante tuttavia è stabilire se l'analisi di sottogruppo sia stata prespecificata a priori. È anche rilevante capire se l'analisi di sottogruppo è parte di un piccolo numero (non più di 5) di ipotesi di sottogruppo testate. Per l'analisi statistica, occorre valutare se il test di interazione è significativo [ $p < 0.05$ ] e indipendente in presenza di multiple interazioni significative. Il contesto è infine un ulteriore fattore determinante, la cui analisi si sviluppa attraverso diverse domande: la direzione dell'effetto di sottogruppo è stata correttamente prespecificata? Tale effetto è stato coerente con le evidenze desunte da precedenti studi simili e con gli esiti correlati? Esistono evidenze indirette a supporto della plausibilità dell'effetto di sottogruppo?

Prerequisito essenziale perché un'analisi di sottogruppo si possa ritenere valida è che sia prespecificata al momento della randomizzazione, al fine di eliminare la selezione dei dati. Rimane comunque l'impossibilità di escludere un effetto del caso. Le analisi di sottogruppo post-hoc hanno validità scientifica di gran lunga minore e non dovrebbero essere pubblicate. Pur applicando queste regole, non si riesce a eliminare il problema della pubblicazione selettiva dei risultati, ad esclusivo vantaggio degli articoli che confermano ipotesi prospettate

inizialmente. Si rende quindi necessario rivedere i processi di pubblicazione delle analisi di sottogruppo prespecificate, che dovrebbero essere presentate consecutivamente, non appena i dati per le analisi siano stati resi disponibili.

## Bibliografia

1. Alexander KP, Newby K, Armstrong PW, et al. Acute coronary care in the elderly, part II: ST-segment-elevation myocardial infarction: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation* 2007;115:2570-89.
2. Alexander KP, Newby K, Cannon CP, et al. Acute coronary care in the elderly, part I. Non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology. *Circulation* 2007;115:2549-69.
3. Devlin G, Gore JM, Elliott J, et al. Management and 6-month outcomes in elderly and very elderly patients with high-risk non-ST elevation acute coronary syndromes: The Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J* 2008;29:1275-82.
4. Bindslev JB, Schroll J, Gøtzsche PC, Lundh A. Underreporting of conflicts of interest in clinical practice guidelines: cross sectional study. *BMC Med Ethics* 2013;14:19.
5. Classen DC, Mermel LA. Specialty society clinical practice guidelines. Time for evolution or revolution? *JAMA* 2015;314:871-2.
6. Ligthelm RJ, Borzi V, Gumprecht J, et al. Importance of observational studies in clinical practice. *Clin Ther* 2007;29:1284-92.
7. Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 2000;342:1887-92.
8. Murphy SA, Antman EM, Wiviott SD, et al. Reduction in recurrent cardiovascular events with prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes from the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J* 2008;29:2473-9.
9. Murphy SA, Cannon CP, et al. Reduction in total cardiovascular events with ezetimibe/simvastatin post-acute coronary syndrome. The IMPROVE-IT Trial. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:353-61.
10. Schuhlen H. Pre-specified vs. post-hoc subgroup analyses: are we wiser before or after a trial has been performed? *Eur Heart J* 2014;35:2055-7.
11. Sleight P. Debate: Subgroup analyses in clinical trials - fun to look at, but don't believe them! *Curr Control Trials Cardiovasc* 2000;1:25-7.
12. Yusuf S, Wittes J, Probstfield J, Tyroler HA. Analysis and interpretation of treatment effects in subgroups of patients in randomized trials. *JAMA* 1991;266:93-8.
13. Sun X, Briel M, Buss JW, et al. Credibility of claims of subgroup effect in randomized controlled trials: systematic review. *Br Med J* 2012;344:e1553.