

LA STATISTICA NEL PROTOCOLLO CLINICO

O. Petrini, C. Limoni

Secondo le norme di Buona Pratica Clinica ("Good clinical Practice"; GCP), per ogni studio clinico è necessario preparare un protocollo di studio che descriva l'obiettivo, la progettazione, l'organizzazione, la metodologia da usare e le considerazioni statistiche alla base delle analisi da condurre sui dati raccolti. La struttura di un protocollo clinico è riportata nelle linee guida GCP¹ e include diversi capitoli, descritti nella linea guida corrispondente, di cui vogliamo qui esaminare solo quelli riguardanti gli aspetti statistici dello studio, e cioè:

- 1 Obiettivi dello studio
- 2 Variabili primarie e secondarie
- 3 Popolazione studiata
- 4 Dimensione del campione
- 5 Stratificazione
- 6 Randomizzazione
- 7 Considerazioni statistiche

Un buon protocollo, con definizioni esatte ed accurate degli obiettivi, delle variabili da misurare, dell'ampiezza del campione da esaminare e della metodologia statistica che sarà applicata per analizzare i risultati dello studio è il primo e indispensabile passo per la produzione di risultati clinici affidabili e misurabili. Uno studio clinico può es-

sere randomizzato, non randomizzato, in doppio o singolo cieco. Esso può avere l'obiettivo di dimostrare la superiorità, l'equivalenza o talvolta la non inferiorità di una terapia.

È importante capire che la metodologia statistica, così come gli obiettivi dello studio e le variabili da esaminare sono definiti **prima dello studio** e non possono essere modificati **quando sono noti i risultati**. Un'eventuale modifica del protocollo deve essere approvata dal Comitato Etico durante lo svolgimento dello studio.

1 Obiettivi dello studio

Nel protocollo devono essere specificati l'obiettivo primario (necessario) e gli obiettivi secondari (non essenziali). Affinché uno studio clinico sia considerato un successo l'obiettivo primario deve essere conseguito. Esso determina il "disegno" dello studio. Sia l'obiettivo primario che quello secondario devono essere descritti in modo accurato.

Supponiamo di voler studiare l'effetto ipotensivo di un medicamento (il prodotto A) in pazienti moderatamente ipertesi, rispetto a un prodotto B. In tal caso non scriveremo "l'obiettivo è di verificare l'effetto del prodotto A sulla pressione arteriosa dei pazienti", ma enunceremo in modo più accurato "Lo scopo primario di questo studio è di verificare se il prodotto A diminuisce la pressione arteriosa di pazienti affetti da ipertensione moderata in modo clinicamente e statisticamente superiore al prodotto B". Questo permette di identificare inequivocabilmente non solo quale sia l'effetto aspettato, ma anche il collettivo di pazienti che potrebbe beneficiare del trattamento. In questo caso si tratta di mostrare la superiorità di una terapia.

Normalmente gli obiettivi di uno studio clinico si riferiscono a criteri d'efficacia. La sicurezza di un medicamento si può verificare solo in studi che includono un campione molto ampio.

2 Variabili primarie e secondarie

La descrizione di variabili misurabili primarie e secondarie è spesso confusa dagli sperimentatori con gli obiettivi dello studio. L'obiettivo descrive ciò che ci si aspetta come risultato generale (nel nostro caso una riduzione efficace della pressione sanguigna). Le variabili primarie e secondarie, invece, devono essere entità misurabili e chiaramente definite che si prestino ad un'analisi statistica.

Nello studio ipotetico descritto sopra, quindi, non parleremo di "riduzione della pressione sanguigna", ma diremo ad esempio che intendiamo misurare "il cambiamento in pressione arteriosa, espresso in mm Hg, dopo un trattamento con il prodotto A o B per 30 giorni".

Uno studio clinico può includere diverse variabili primarie. Per ragioni statistiche che esamineremo in un altro contributo, è raccomandabile usare una sola variabile primaria, e relegare a variabili secondarie altri parametri clinicamente meno importanti.

3 La popolazione studiata

La popolazione studiata deve essere definita in modo accurato, poiché il risultato dello studio sarà considerato valido solo per questa popolazione.

4 Dimensione del campione

L'obiettivo di questa sezione è di chiarire quanto debba essere grande il campione per poter raggiungere gli obiettivi dello studio. Si tratta quindi di spiegare scientificamente quanti pazienti si debbano includere in uno studio affinché questo abbia una potenza statistica (vedi glossario) sufficiente a rilevare una differenza di efficacia in rapporto a quello del medicamento di riferimento. In questa sezione lo statistico descriverà in dettaglio le ipotesi (vedi punto 7) che lo portano a definire l'ampiezza del campione, e riporterà pure le formule statistiche usate per determinarla.

5 Stratificazione

Se si dovessero avere ragioni sufficienti per dividere una popolazione in gruppi più omogenei, è consigliabile procedere ad una stratificazione del campione. Ad esempio, se si avessero dei dubbi giustificati che il prodotto A possa abbassare la pressione sanguigna negli uomini più che nelle donne, è opportuno dichiararlo esplicitamente in questa sezione, spiegando anche le ragioni scientifiche che portano alla stratificazione. È importante pensare ad eventuali stratificazioni *prima* di passare alla randomizzazione dei pazienti, in quanto una stratificazione "post hoc" (cioè a studio terminato) non è ammissibile se non in casi molto particolari.

6 Randomizzazione

La randomizzazione permette di evitare differenze sistematiche tra gruppi di terapia, dovute unicamente a fattori che non siano le terapie in esame, ad esempio sesso, età, o gravità della malattia. Uno studio clinico scientificamente affidabile si basa quindi spesso, se non sempre, su un'efficace randomizzazione dei pazienti da includere nei gruppi di terapia. Il protocollo deve descrivere brevemente anche come si vuol regolare l'inclusione di pazienti nello studio, spiegare le ragioni che portano a metodi specifici di randomizzazione e descrivere il programma statistico utilizzato a questo scopo.

7 Considerazioni statistiche

Questo capitolo descrive le considerazioni scientifiche alla base della scelta del disegno dello studio e dei metodi statistici da usare per le analisi, come pure la analisi pianificate in corso o alla fine dello studio. È in questo capitolo che lo statistico descriverà la metodologia usata per l'analisi dei risultati. Prima di tutto si definiscono le *ipotesi statistiche* (vedi glossario). Esse sono una traduzione degli obiettivi in termini che permettano un'analisi statistica. Ad esempio, sempre nel caso del no-

stro prodotto ipotensivo, l'ipotesi statistica potrebbe essere espressa nel modo seguente:

"L'obiettivo primario dello studio sarà studiato con un test mirante a negare l'ipotesi nulla che in pazienti moderatamente ipertesi 300 mg del prodotto A non causano un cambio della pressione sanguigna diastolica, misurata in soggetti in posizione supina, che sia statisticamente superiore a quello causato dal prodotto B (che dovrebbe essere un medicamento usato come "gold standard")."

In seguito devono pure essere descritti i test statistici da applicare per analizzare ognuna delle variabili, le eventuali trasformazioni dei dati, il livello di significatività, come pure il trattamento dei valori mancanti e i programmi statistici utilizzati. Se la metodologia statistica comprende dei modelli (regressione lineare, regressione logistica, ecc.), devono essere specificate le variabili che li costituiscono come pure le eventuali covariate. Se le variabili primarie sono derivate da misurazioni effettuate (ad esempio, l'area sotto la curva in farmacocinetica), i metodi usati per la derivazione devono essere descritti.

Conclusioni

La pianificazione di uno studio clinico è un lavoro impegnativo. Le risorse in gioco sono spesso notevoli, ed è quindi fondamentale che ogni dettaglio sia accuratamente studiato per evitare spiacevoli sorprese al momento della conclusione dello studio. Molte volte la statistica diventa la "Cenerentola" della pianificazione; le considerazioni statistiche, però, sono parte integrante della struttura di uno studio clinico e danno un valore aggiunto non indifferente alla sua qualità. Le sezioni descritte in questo lavoro sono essenziali per la stesura del protocollo, e una loro esatta preparazione permette una pianificazione accurata e corretta della parte medico-scientifica dello studio.

Glossario:

Ipotesi statistiche: le ipotesi statistiche sono di due tipi, l'ipotesi nulla (da rifiutare) e l'ipotesi alternativa, che viene accettata quando l'ipotesi nulla è rifiutata.

Test statistico: permette di calcolare la probabilità che la differenza osservata tra due terapie in uno studio clinico sia dovuta al caso.

Potenza del test: La potenza statistica è espressa come percentuale: se uno studio ha una potenza statistica di 80%, ciò significa che è in grado di dimostrare, ad esempio, la superiorità di una terapia con una probabilità di 80% (in altre parole, se è vero che una certa terapia è superiore, lo si vedrà in 80 studi clinici su 100). La potenza statistica è funzione della numerosità dei gruppi di pazienti in esame e della differenza di efficacia tra le terapie studiate.

Livello di significatività: si tratta della probabilità di sbagliarsi nel concludere che una terapia è migliore di un'altra quando le due hanno il medesimo effetto. Generalmente questa probabilità è fissata al 5%.

Orlando Petri
Istituto cantonale di microbiologia, Bellinzona
Costanzo Limoni,
Alpha 5-Biometrics, Riva San Vitale

Bibliografia

- 1 European Medicines Agency. 2002. ICH Topic E6 (R1) - Guideline for Good Clinical Practice. Step 5. Note for guidance on Good Clinical Practice. CPMP/ICH/135/95.