

MENO STUDI RANDOMIZZATI, PIÙ REGISTRI

L. Tavazzi

**Maria Cecilia Hospital; GVM Care and Research
E. S. Health Science Foundation, Cotignola - RA.**

Il tema che sono stato invitato a discutere sembra mettere in qualche modo in contrapposizione, intenzionalmente e dialetticamente, “trial” e “registri”. I due termini, entrati nell’uso quotidiano della medicina clinica, sono generici, si applicano anche ad altre aree di attività. Il primo indica un processo; il secondo l’annotazione sistematica di informazioni. In questo articolo, per trial intendo un largo studio clinico, controllato, per lo più randomizzato e multicentrico, comparativo di due o più interventi diagnostici o terapeutici; per registro, la raccolta sistematica, per lo più prospettica, di dati riguardanti un soggetto medico di interesse. È già chiaro da questa banale puntualizzazione che si tratta di due strumenti del tutto diversi, da usarsi per finalità distinte, spesso complementari. Sul piano metodologico l’elemento differenziale fondante è la randomizzazione, che nei trial consente di assicurare che i gruppi comparati siano bilanciati per confondenti noti e ignoti. In sostanza che siano effettivamente comparabili, il che consente di utilizzare svariati test statistici altrimenti non applicabili.

I trial

Per esemplificare, specificando quanto accennato sopra, il trial tipo di cui si parla qui è uno studio di fase 3, disegnato per valutare un nuovo farmaco al fine della sua adottabilità per la pratica clinica. L’obiettivo quindi è ottenere una robusta, possibilmente definitiva, prova dei suoi effetti nell’uomo ammalato, che porti gli enti regolatori alla decisione se approvarlo o no per l’uso clinico, con quali indicazioni, con quali dosaggi e cautele. La specificazione dell’obiettivo dello studio è essenziale e deve essere esplicita perché da questo deriva il disegno, inclusa la scelta e la numerosità del campione, gli end-point, il piano analitico, ecc. Un ampio dibattito riguarda la conduzione di questo tipo di studi (“pivotal” di fase 3). Non si discute invece sugli studi di fase 2, fi-

nalizzati a valutazioni preliminari di efficacia e sicurezza di una molecola, esplorazioni fisiopatologiche, definizione dei dosaggi, indispensabili alla configurazione del profilo clinico di una molecola della quale i trial in fase 3 definiranno efficacia e sicurezza, trasformandola o no in un farmaco.

Ho parlato di farmaci e non di presidi (device) perché il percorso valutativo di questi per l'uso clinico, in particolare in Europa, è totalmente diverso da quello dei farmaci; pone anch'esso grossi problemi ma diversi da quelli dei quali si discuterà in questo articolo. Tuttavia, a prescindere dalle normative formali vigenti per l'utilizzabilità nella pratica terapeutica dei device, criteri e metodologia della ricerca clinica (misurazione di benefici e rischi) sono simili a quelli adottati per i farmaci, pertanto farò riferimento, quando appropriato, anche alla ricerca sui device.

Va chiarito innanzitutto un punto. Per documentare con ragionevole certezza la sicurezza e l'efficacia di un nuovo farmaco (studi contro placebo) o se i suoi benefici sono non minori (studi di non inferiorità) o incrementali (studi di superiorità) nei confronti della terapia esistente, ad oggi i trial randomizzati e controllati sono insostituibili. Il disegno dello studio, fondato sulla randomizzazione, è l'unico che può offrire risultati sufficientemente solidi da essere definiti "evidenze" e raccomandati per l'incorporazione nella pratica clinica. I problemi dibattuti relativi ai trial di fase 3 non riguardano quindi il loro ruolo, ma le modalità con le quali vengono condotti, i dati sono analizzati e i risultati utilizzati.

Il percorso di configurazione del profilo clinico di un farmaco o di un device è lungo, complesso e costoso. La stragrande maggioranza delle molecole testate non diventa un farmaco. Moltissime non superano la fase di ricerca tossicologica, per qualche ragione non promettono di essere sicure. Di quelle che arrivano alla fase di ricerca nell'uomo la stragrande maggioranza vengono abbandonate durante le fasi 1 (testate nell'uomo sano) o, in misura molto minore, in fase 2 (testate in casistiche medio-piccole di pazienti per profilare la molecola in studi esplorativi in termini di efficacia, sicurezza, dosaggi, appropriatezza d'uso). Se i farmaci si affacciano alla fase 3, affrontano i trial di efficacia e sicurezza (mortalità, morbilità) che, se la patologia di interesse non è una nicchia, saranno trial di popolazione. Se i risultati saranno positivi in almeno due di questi trial il farmaco verrà raccomandato con forza nelle linee guida internazionali. In seguito, se sarà di sufficiente interesse commerciale, verrà testato in altri trial alla ricerca di nuove indicazioni nella stessa popolazione o in altre, o per verificare l'efficacia di altri farmaci della stessa classe.

Osservando il percorso evolutivo nel tempo delle indicazioni e dell'uso pratico di un farmaco, si realizza che le tappe fondamentali consistono sempre in trial randomizzati.

Un esempio pertinente è il percorso di ricerca clinica dei farmaci antialdosteronici. Il capostipite è stato lo spironolattone. Utilizzato da oltre mezzo secolo come blando diuretico in qualunque patologia generasse edemi, senza solide prove cliniche di efficacia e sicurezza che a quei tempi non venivano richieste per l'uso clinico, circa 20 anni fa venne testato a basso dosaggio in un trial formale, ben condotto (RALES)¹, che, stupefacendo chi aveva usato fino ad allora il farmaco come marginale complemento alla terapia diuretica vera (i saluretici), dimostrò che si trattava di un salva-vita per i pazienti con grave Scompenso Cardiaco (SC). Lo spironolattone è un bloccante recettoriale del-

l'aldosterone scarsamente selettivo, con rilevanti effetti collaterali. Non appena approvato dalle autorità regolatorie e messo in commercio, un registro canadese osservò che parallelamente all'aumento dell'uso del farmaco in pazienti con SC avanzato, per i quali lo spironolattone era stato indicato, crebbero i ricoveri ospedalieri per iperpotassiemia, che è uno degli effetti collaterali attesi a seguito dell'inibizione dei mineralcorticoidi surrenalici². Venne prodotto quindi un farmaco della stessa classe più selettivo, l'eplerenone, che venne testato in due trial: nello scompenso post-infartuale (EPHESUS)³ e in pazienti con SC moderato (EMPHASIS)⁴, dimostrando in entrambi ottimi risultati, e allargando quindi le indicazioni dei farmaci antialdosteronici nello SC. Un criterio di arruolamento in tutti questi trial fu una frazione di eiezione ventricolare sinistra ridotta. Nella pratica clinica questo veniva considerato un indicatore certo e necessario per la diagnosi di SC e una misura della sua gravità. Però, una decina d'anni fa si realizzò che la metà circa dei pazienti con un quadro clinico conforme ai criteri diagnostici di SC non aveva una frazione di eiezione ridotta. Peraltro il quadro fisiopatologico che si andava costruendo attorno allo SC a frazione di eiezione preservata e alcuni dati raccolti in esperienze precedenti con antialdosteronici, suggerivano questa terapia come molto promettente in questa nuova, grande sottopopolazione. Di conseguenza venne impostato un trial per testare questa ipotesi, il TOPCAT⁵, che sorprendendo ancora una volta ma in senso opposto al RALES, non dimostrò alcuna efficacia dell'eplerenone in questo contesto clinico. Tutto questo non sarebbe mai emerso da una pratica clinica empirica, né da ricerche con metodologia diversa dagli studi randomizzati.

Relativamente alle linee terapeutiche dei device, sia quella interventistica intravascolare nella patologia cardiovascolare ischemica che quella riguardante la stimolazione elettrica del cuore, si stanno seguendo percorsi basati sui trial randomizzati.

Un esempio interessante riguarda la terapia di resincronizzazione ventricolare (CRT), consistente nella stimolazione simultanea dei due ventricoli cardiaci in casi di SC marcato, sintomatico e caratterizzato da una dissociazione temporale dell'attività meccanica dei due ventricoli (desincronizzazione, appunto). Tecnicamente complessa e fondata su un'ipotesi relativamente di nicchia, valutata con un trial rigoroso (CARE-HF)⁶, la terapia diede risultati di gran lunga superiori alle attese e si impose come trattamento raccomandato nei pazienti sintomatici a bassa frazione di eiezione e QRS allargato (≥ 150 msec). Iniziarono allora due linee di ricerca, una per verificare se anche pazienti con QRS meno allargato ($<120-130$ msec) rispondessero favorevolmente al trattamento, l'altra mirata alla verifica dell'efficacia clinica ma in pazienti con SC sintomatico più lieve. Il primo obiettivo non diede risultati positivi, suggerendo al contrario che gli effetti della terapia potessero essere peggiorativi quanto più la durata del QRS si riduceva (trial ECHO-CRT⁷ e LESSER HEART⁸). Il secondo obiettivo ebbe successo mostrando che anche pazienti con SC meno severo (NYHA II) potevano trarre benefici dalla terapia^{9,10}. Peraltro, fin dall'inizio della pratica clinica era emerso che circa il 30% dei pazienti trattati con impianto di pace-maker biventricolare non rispondeva favorevolmente e si individuavano alcune condizioni che rendevano meno probabile il beneficio della CRT. Vennero quindi continuate le ricerche per definire meglio queste condizioni. Un trial recente, e in particolare i risultati di una sottopopolazione con

follow-up esteso a 7 anni (MADIT-CRT)¹¹, mostrò che i soli pazienti con blocco di branca sinistra miglioravano in modo sensibile con la CRT, non quelli con blocco di branca destra o con QRS allargato ma senza quadro ECG di blocco di branca sinistra. La rilevanza clinica e fisiopatologica di questo studio è grande. Le linee guida europee, pubblicate nel 2012¹² e 2013¹³, avevano già preso atto dell'importanza della morfologia del QRS, ma non in modo operativamente così categorico, facendo invece sottili distinguo nelle indicazioni cliniche in rapporto alla durata del QRS ≥ 120 o 130 msec. Sembra invece che un blocco di branca sinistra sia condizione necessaria perché la resincronizzazione ventricolare, così com'è applicata oggi (con stimolazione epicardica del ventricolo sinistro), sia clinicamente vantaggiosa. Ulteriori ricerche suggeriscono che anche all'interno della sottopopolazione dei pazienti con blocco di branca sinistra la durata del QRS consente ulteriori stratificazioni prognostiche¹⁴. Si fanno speculazioni interessanti sulle ragioni per cui questo accade¹¹, ma ciò che si rileva qui è il tormentato percorso a tappe che si snoda nel tempo per raffinare l'uso di strumenti terapeutici, fondato su sequenze di trial clinici randomizzati.

Un ultimo esempio riguarda la sostituibilità di un farmaco raccomandato dalle linee guida e consolidato nella pratica clinica. In genere, nuovi farmaci vengono testati in aggiunta ai farmaci esistenti, essendo eticamente non accettabile che per testare un farmaco del quale il beneficio non è certo si privi un paziente di farmaci già dimostrati efficaci. Per farlo occorrono condizioni cliniche e farmacologiche specifiche e una metodologia rigorosa che impone la randomizzazione. È quanto è accaduto in un trial molto recente, il PARADIGM¹⁵, nel quale un nuovo farmaco, il LCZ696, è stato randomizzato testa a testa contro un ACE-inibitore canonico nella terapia dello SC come l'enalapril con un trial di superiorità esplicitamente disegnato per verificare se l'enalapril potesse essere sostituito con vantaggio dal LCZ696. Il risultato fu nettamente positivo, inaugurando un approccio innovativo alla rimodulazione nel tempo della terapia delle malattie croniche ad ampia rilevanza epidemiologica.

Se le cose stanno così, perché tante critiche ai trial? Il trial è uno strumento complesso e costoso che produce informazioni, qualche volta scienza, ma anche lavoro, denaro e carriera. Tutto bene se il secondo insieme di effetti non prevale sul primo, altrimenti può diventare un pericoloso strumento di confondimento fino ad inquinare la pratica clinica. Quindi l'etica come valore e una vigilanza rigorosa come strumento devono essere vissuti come una componente essenziale della professionalità di chi lavora in questo campo e come dovere per gli organi vigilanti preposti. Non si tratta (solo) di ideologia. La stragrande maggioranza dei trial sono finanziati, e spesso condotti, da aziende che investono in ricerca con l'intento di ottenere ritorni moltiplicativi di risorse. Essendo questo l'obiettivo ultimo del finanziatore, è chiaro il motivo per il quale esistono intere aree della medicina non esplorate con i trial mentre altre lo sono anche troppo (quanti ACE-inibitori sono stati studiati con l'unico scopo di dimostrare che il decimo arrivato non era inferiore agli esistenti?). È il cosiddetto "medical research-industrial complex", che ha generato complicati meccanismi di salvaguardia e vigilanza, burocratizzando le normative di conduzione dei trial, oltre alla loro globalizzazione, nel tentativo di portare un farmaco con un solo studio all'autorizzazione per l'uso clinico universale.

Più in dettaglio, di quali critiche sostanziali vengono imputati i trial di fa-

se 3? I trial di popolazione dovrebbero rispondere a domande semplici, ben definite e rilevanti per la pratica clinica, venire condotti con disegni che minimizzino gli aspetti potenzialmente confondenti e forniscano dati che possano essere interpretati come evidenze, trasferibili alla clinica. È il profilo dei cosiddetti “trial larghi e semplici” (“large simple trials”). Al contrario, i trial sono complessi, costosi, lenti e spesso ambigui nei risultati. Gran parte della responsabilità per questa situazione viene attribuita proprio alla normativa formale della ricerca clinica, alle linee guida degli organi regolatori e degli organi istituzionali dei vari paesi che spesso perdono di vista la finalità scientifica e clinica degli studi, equiparando la qualità con la rigidità di vincoli formali. Per rendere l’idea basta ricordare che in base alle Good Clinical Practice (GCP) vigenti, i documenti “essenziali” per la conduzione di un trial clinico di ampio respiro sono 53:20 prima di iniziare, 25 durante lo studio e 8 dopo la sua conclusione ¹⁶.

La globalizzazione dei trial, cioè il coinvolgimento nello studio di molti paesi, è in parte fondata sulla necessità di verificare l’applicabilità dei risultati in popolazioni di diversa etnia nel mondo. Esiste però anche una forte spinta aziendale, perché il coinvolgimento di un paese in un trial è un forte incentivo promozionale all’uso del farmaco testato e all’ottenimento della autorizzazione all’uso del farmaco in quel paese (anche se i dati raccolti in quel paese sono spesso insufficienti per farlo). D’altra parte la globalizzazione comporta un aumento esponenziale della complessità organizzativa e dei costi, e conseguentemente una forte tendenza ad abbreviare gli studi contenendoli in un tempo appena sufficiente ad acquisire l’autorizzazione formale al suo impiego clinico. Esiste poi una moltitudine di aspetti specifici, dai tempi lunghi dei Comitati Etici, alla complessità delle schede raccolta dati gonfie di variabili che non entreranno mai nelle analisi ma che vengono rigorosamente verificate dalle CRO e tenacemente richieste per decine di volte ai ricercatori, agli invii multipli dei cosiddetti SAE (Serious Adverse Events) estesi erroneamente ad eventi attesi in coerenza con il tipo di malattia studiata, ecc.

I registri

Natura e obiettivi

La ricerca osservazionale, considerata per lungo tempo una ricerca minore, è esplosa negli ultimi anni. Nei siti web nei quali vengono postati i trial randomizzati quando vengono avviati, da alcuni anni compaiono anche gli studi di ricerca osservazionale, ormai al ritmo di migliaia all’anno. Perché?

Innanzitutto per ottenere informazioni di ordine gestionale-epidemiologico che solo la ricerca osservazionale può dare. A cominciare dal singolo centro clinico che ha capito che per il governo della propria struttura è necessario conoscere in dettaglio i percorsi diagnostico-terapeutici interni, i risultati clinici, immediati e a distanza, e l’uso delle risorse; per finire al Paese che deve gestire un sistema sanitario nazionale. Il mondo intero si sta muovendo rapidamente per conoscere i bisogni sanitari prevalenti e razionalizzare le risposte per evitare di dissanguarsi in spese inutili o inefficienti.

D’altra parte, il ricercatore medico deve conoscere il mondo reale attorno a lui, i bisogni sanitari irrisolti, i problemi aperti nelle loro espressioni clini-

che. Se ci si sofferma a considerare come la ricerca si rapporta all'applicazione clinica si può intendere come l'attenzione osservazionale possa essere rilevante.

La ricerca scientifica propone informazioni e soluzioni ai problemi clinici. Questi vengono trasferiti in raccomandazioni operative, con vari livelli di conoscenza, nelle linee guida. A loro volta, queste vengono espone in forma stringata e prescrittiva o ampia e dialogante. Di fatto, comunque, ben pochi medici usano direttamente le fonti – pubblicazioni scientifiche e linee guida pubblicate – per impostare la propria attività professionale. Le informazioni giungono loro da fonti diverse, per lo più espone in convegni, racconti di colleghi, conversazioni con informatori aziendali, o lette più o meno aggiustate in articoli di giornali non scientifici, brochure promozionali, ecc. Questo fluire di informazioni viene metabolizzato nella mente di ogni medico con risultati non sempre prevedibili, che comunque costituiscono le linee di pensiero che informano le decisioni che ogni medico prende ogni giorno, il decision making quotidiano. E il paziente? Il paziente segue lo stesso processo, ovviamente in modo diverso, più occasionalmente, inserendo informazioni nuove in un contesto culturale e di credenze individuali che configureranno l'informazione avuta in modo più o meno aderente alla realtà. Da questo incessante processo di rimodellamento delle idee emergono le linee di pensiero di ogni paziente in base alle quali deciderà che atteggiamento prendere e seguire nel tempo (esecuzione di esami, aderenza alle prescrizioni, ecc.). I registri raccolgono i fatti derivanti dalle intersezioni delle linee di pensiero di medici e pazienti applicati alla pratica clinica. Testimoniano quindi la pratica clinica nel suo divenire quotidiano.

Manifestamente, tutto questo nulla ha a che vedere con i trial clinici, però i dati inseriti in registri possono includere i percorsi diagnostici e registrarne i risultati, le terapie effettuate, inclusi dosaggi e effetti desiderati e indesiderati. Esiste la possibilità quindi di comparare gruppi di pazienti che, ad esempio, hanno assunto una terapia ad altri che non l'hanno assunta, traendo conclusioni sull'efficacia del farmaco. In realtà questo esercizio è del tutto inappropriato ed è ciò che ha reso così difficile l'emergere della ricerca osservazionale nella scienza medica. I gruppi di pazienti identificati in base all'assunzione o no di una terapia non vanno comparati tra loro semplicemente perché non sono comparabili, a meno che il farmaco sia stato randomizzato. Esistono varie tecniche statistiche per ridurre il bias fondamentale di selezione della casistica in ricerche osservazionali, ma nessuna è in grado di annullarlo del tutto. Quindi la valutazione di efficacia/sicurezza di un agente terapeutico non va testata con metodi osservazionali. La ricerca osservazionale ha molti altri obiettivi possibili¹⁷, alcuni dei quali sono riportati nella tabella I, che mi sembra autoesplicativa e quindi non commento ulteriormente.

Esistono diversi modelli di ricerca osservazionale. Sinteticamente:

- a) il cosiddetto “*snapshot*”, costituito da un brevissimo tempo di arruolamento (grosso modo da un giorno a una settimana, in rapporto alla prevalenza della malattia di interesse). È una sorta di taglio trasversale effettuato in un universo di centri.
- b) La *Survey* convenzionale. Pochi mesi di arruolamento di tutti i pazienti consecutivi corrispondenti a criteri definiti in una rete rappresentativa di centri. Rappresenta un segmento temporale di osservazione della realtà cli-

Tabella 1 - Alcuni obiettivi della ricerca osservazionale.

-
- Osservatorio transitorio, periodico, o permanente di universi di pazienti (morbidità, mortalità, processi diagnostico-terapeutici, costi assistenziali).
 - Profilo epidemiologico dei bisogni di salute soddisfatti/insoddisfatti.
 - Trasferibilità dei risultati della ricerca clinica nel mondo reale: uso, efficacia, rischi
 - Aderenza alle linee-guida e impatto della loro applicazione.
 - Percorsi evolutivi sul lungo termine dell'epidemiologia di patologie, dinamica naturale di trattamenti (riduzioni d'uso o scomparsa di farmaci e processi di inserimento di nuovi) e di dispositivi diagnostici e terapeutici (evoluzione tecnologiche e di indicazioni cliniche, off label). Se associati a programmi di follow-up consentono la verifica di rilevanza di fattori di rischio in popolazioni. Possono costituire riserve di casi per studi caso-controllo, propensity matching ecc.
 - Focalizzazione di pazienti esclusi dai trial e nicchie a rischio.
 - "Comparative effectiveness": valutare processi diagnostici-terapeutici, anche a confronto, nel contesto clinico standard.
 - Studi "induttivi" all'uso di strategie terapeutiche utili ma poco usate.
 - L'"epidemiologia dell'incertezza" (uso di terapie non evidence-based, rilevanti differenze regionali, difformità sistematiche nell'uso di strumenti diagnostici o terapeutici, apparenti casualità di indirizzo diagnostico e/o terapeutico).
 - Promuovere programmi di "informazione/formazione medica" (CME) quando emergano insufficienti incorporazioni di pratiche raccomandate.
 - Individualmente: monitorare risultati e costi della propria attività.
-

nica in un setting determinato. È frequente l'inclusione di un follow-up, per lo più a medio termine, configurando così uno studio di outcome. L'esecuzione periodica di brevi surveys può configurare un registro anche permanente, a carattere intermittente.

- c) Infine, *registri* a lungo termine o permanenti, spesso con dimensioni nazionali o internazionali della rete di arruolamento. Sono per lo più gestiti da Enti istituzionali che hanno disponibilità economiche e staff stabili.

Limiti e cautele

Studi osservazionali condotti in modo artigianale o approssimativo possono fornire risultati equivoci o errati. Il rischio maggiore per la ricerca osservazionale è che possa essere considerata facile ed economica. Non lo è. Alcuni aspetti metodologici fondamentali devono essere tenuti ben presenti, sempre, di qualunque studio osservazionale si tratti. Posto di avere stabilito con chiarezza lo scopo dello studio, se è multicentrico è necessario organizzarsi per tenere sotto controllo le condizioni seguenti:

- *rispetto del contesto*. Lo studio osservazionale deve registrare quanto avviene nell'ambiente osservato, senza interferire o indurre azioni non spontanee.
- La definizione del *setting di arruolamento* dei pazienti: ambulatori, reparti ospedalieri di degenza, unità di terapia intensiva, dipartimenti di emergenza, ecc. vedono e arruolano negli studi popolazioni del tutto diverse. La stessa tipologia degli investigatori può cambiare radicalmente in rapporto alla sede di arruolamento.
- La *rappresentatività*. Chi/cosa rappresenta la rete di arruolamento? Regioni geograficamente diverse e, all'interno di queste, ospedali di diversa complessità (con o senza cardiocirurgia, interventistica vascolare, interventistica elettrofisiologica, ecc.) hanno pazienti diversi e/o diversi approcci per pazienti simili.

- La *consecutività* di arruolamento, che può essere diversamente organizzata (tutti i giorni, un giorno la settimana, tutti i pazienti consecutivi fino ad un dato numero o in gruppi ripetuti, ecc.) ma deve rispettare criteri che escludano selettività arbitrarie.
- Le *definizioni*. È necessario verificare che tutti gli investigatori adottino gli stessi criteri diagnostici. Ad esempio, la variazione nel tempo della diagnosi di infarto miocardico ha modificato sostanzialmente l'epidemiologia della malattia; oppure, se si modificano le definizioni di ipertensione arteriosa o di ipercolesterolemia possono cambiare considerevolmente le dimensioni delle popolazioni considerate a rischio; oppure, se la diagnosi di edema polmonare acuto include o non include la dimostrazione di edema polmonare alveolare, incidenza e prevalenza di questa forma di SC acuto si moltiplica o si demoltiplica, e via dicendo.
- Il *piano analitico* deve essere accurato, verificando l'applicabilità dei test statistici che possono prevedere assunzioni non rispettate nella fattispecie dello studio osservazionale.
- La *numerosità* della popolazione arruolata è importante se si considerano analisi di sottogruppi o di settori geografici. Non è però rilevante in sé per avviare a limiti intrinseci allo studio. Se ci sono bias, l'aumento della popolazione li consoliderà, offrendo intervalli di confidenza stretti e apparentemente rassicuranti, ma in realtà confondenti.

I registri-trial

Non si tratta di un tentativo forzato di fondere insieme due attività scientifiche di cui fin qui ho sottolineato le differenze. In realtà è l'uovo di Colombo. È emerso in seguito al diffondersi della Comparative Effectiveness, basata sul principio dell'inserimento nella pratica clinica di condizioni metodologiche che consentono di effettuare comparazioni tra percorsi diagnostici, pratiche terapeutiche, presidi e farmaci con metodologie molto diverse, inclusive di approcci osservazionali retrospettivi o prospettici, randomizzati o no.

Il registro-trial consiste nell'inserire in un registro la randomizzazione di una pratica clinica che sia parte del contesto osservazionale. Quindi nulla cambia nella conduzione del registro, che rimane osservazionale, eccetto il fatto che una componente del contesto osservazionale viene randomizzata. Un trial recente che ha in qualche modo lanciato la tecnica, il TASTE¹⁸, è stato inserito nell'ambito di un registro in corso sull'angioplastica primaria nell'infarto miocardico acuto effettuato in Svezia. Il trial consisteva nel randomizzare l'aspirazione del trombo nella procedura di angioplastica coronarica del vaso culprit, verificando in un follow-up di 5 anni se l'aspirazione del trombo desse benefici aggiuntivi. Il risultato fu negativo. Altri trial hanno riguardato il rapporto tra tempi di conservazione del sangue trasfuso in rapporto alla mortalità (INFORM) o il migliore approccio tecnico per l'introduzione di cateteri per procedure interventistiche coronariche nelle donne (SAFE-PCI for Women)¹⁹, o nell'infarto miocardico acuto l'efficacia e sicurezza della rivascolarizzazione coronarica completa o limitata alla lesione responsabile nell'angioplastica primaria, e altri. Alcuni di questi obiettivi di ricerca potranno sembrare banali, ma quanti interrogativi clinici di questo tipo restano senza risposta, e quindi mantengono incertezza sulla procedura terapeutica, perché nessuno programma

e nessuno paga un largo trial per rispondervi? I risultati del TASTE sono stati pubblicati sul *New England Journal of Medicine* e un editoriale associato titolava “The Randomized Registry Trial. The next disruptive Technology in clinical research?”²⁰.

I vantaggi attesi da questo approccio empirico, ma metodologicamente rigoroso, ai quesiti clinici sono: l’arruolamento di larghe popolazioni omogenee, un lavoro aggiuntivo minimo in rapporto alla routine clinica e allo svolgimento del registro, un arruolamento rapido di pazienti consecutivi, l’abbattimento dei costi. Un punto critico è il follow-up, molti dati mancanti (missing, non infrequenti nei registri, in gran parte non monitorati per mancanza di risorse) lascerebbero la domanda che ha generato il trial senza risposta credibile. Questo non è un problema nei paesi nord-europei, dove l’archivio anagrafico centrale viene informato quotidianamente delle ospedalizzazioni e dei decessi dei cittadini e queste informazioni quotidianamente vengono riversate nei data base dei quali le autorità preposte sono informate. Può essere un problema invece per tutti coloro che lavorano in sedi/paesi meno organizzati e non conoscono, nel tempo, il destino dei pazienti che curano.

Questo ci porta alle considerazioni finali sullo sviluppo futuro della ricerca clinica.

Il futuro, a partire da ieri

In sintesi, i limiti più rilevanti dell’insostituibile ricerca randomizzata oggi sono sintetizzabili in: eccessiva brevità degli studi, finalizzazione esclusiva sugli outcome considerati dagli organi regolatori con facoltà di approvare il farmaco ad uso clinico, complessità e fiscalità della normativa che impone un’architettura degli studi lontana dalla pratica clinica, qualità degli studi identificata in questa sovrastruttura formale (auditing sistematico e indifferenziato dei centri) anziché nel disegno dello studio, con la conseguenza di costi altissimi, sostenibili solo da poche aziende, che li intraprendono solo se promettono ritorni adeguati ai costi. Con questa impostazione, larga parte dei quesiti clinici è condannata a restare senza risposta.

È molto improbabile che i medici ricercatori possano uscire con le loro forze da questo intreccio di formalità e di interessi^{21,22}. Ma il rapido sviluppo della tecnologia sta proponendo supporti formidabili alla ricerca clinica. Ad esempio, vari paesi (in particolare nord-europei e nord-americani) stanno sviluppando sistemi elettronici comprensivi di varie funzioni, inclusi monitoraggi semplificati dei pazienti, tracciabilità delle vicende sanitarie lungo i percorsi di vita degli individui, comunicabilità delle informazioni e aggregabilità delle reti informatiche in enormi database ai quali può venire facilitato l’accesso (controllato). Tutto ciò può consentire la configurazione dei cosiddetti “fenotipi calcolabili” (computable phenotypes)²³, derivabili da codici diagnostici che processano informazioni raccolte in registrazioni elettroniche di variabili fisiologiche e cliniche tracciabili nel tempo (fattori di rischio, eventi clinici), che quindi configurano la caratterizzazione e il divenire di ogni singolo individuo incluso in questi database. Ordinando questi sistemi informativi sanitari - regionali o nazionali - secondo direttive precise di ordine epidemiologico e clinico, gran parte delle informazioni necessarie allo svolgimento di trial sarebbero disponibili, a costi di ordini di grandezza inferiori a quelli sostenuti oggi.

Così sarebbe possibile condurre anche trial ampi e semplici, pragmatici, generatori di evidenze trasferibili alla clinica, che sono diventati il mantra di organi regolatori e network clinici, corredati da sottostudi o studi fisiopatologici²³. In pratica, i database regolarmente alimentati costituirebbero scenari osservazionali nel contesto dei quali potrebbero inserirsi studi con diverse metodologie, studi randomizzati inclusi. Un'impostazione osservazionale a vasto raggio è in atto da circa 20 anni nei paesi nord-europei, dove sono stati realizzati da tempo registri che coprono gran parte della medicina, ai quali partecipano la totalità degli ospedali per una forte azione incentivante governativa, in termini di supporti associati a sanzioni. Il trial TASTE¹⁸ è un esempio di inserimento della randomizzazione in uno dei molti registri in corso nei paesi nord-europei. Negli Stati Uniti la possibilità concreta della transizione verso questo tipo di ricerca clinica è dimostrata dall'istituzione del "Patient Centered Outcomes Research Network"²⁴, un largo insieme di 11 network di dati di ricerca clinica che includono circa 100 milioni di americani e 18 network gestiti da pazienti. Su questo enorme database è in corso un esercizio informatico imponente per una catalogazione dei cosiddetti fenotipi calcolabili, utilizzati per la conduzione sia di "proof of concept outcome trial" - studi di dimensioni limitate centrati sull'approfondimento fisiopatologico, speculativo e di interazioni farmacologiche - che studi con lunghi follow-up (oltre il decennio), con disegni fattoriali che testano più obiettivi in trial disegnati in modo da perseguirli correttamente, e confronti testa a testa di percorsi clinici e provvedimenti terapeutici^{24,25}.

Popolazioni estese potranno essere incluse negli studi grazie ai costi moderati. Ciò consentirà analisi non approssimative di sottogruppi, con un avvicinamento concreto ad un altro mito, quello della medicina personalizzata. Inoltre, le interazioni tra malattie apparentemente lontane tra loro potranno essere verificate. Si sta aprendo il concetto, non verificato per ora, che malattie possano di per sé produrne altre creando il back-ground biologico favorevole al loro sviluppo.

La vituperata ma indispensabile collaborazione tra industria e ricercatori potrà avere sviluppo in un contesto più aperto e trasparente, generato dallo sviluppo dei sistemi elettronici clinici e la conseguente strutturazione dei big data, necessari per la ricerca clinica e vitali per l'industria farmaceutica e di presidi diagnostico-terapeutici^{26,27}. D'altra parte, le reti di ricerca medica avranno necessità di supporti per infrastrutture oltre che di personale tecnico-informatico professionale. La collaborazione sarà necessaria per tutti. Esistono numerosi esempi di progetti cooperativi basati su questi principi. Le caratteristiche fondamentali si possono riassumere nei punti seguenti: 1) sviluppo di nuove metodologie per la ricerca osservazionale, analisi di dati clinici raccolti in contesti (setting) diversi; 2) nuove applicazioni di information technology applicata alla salute; 3) studi clinici di intervento; 4) iniziative educazionali²⁶. Ovviamente tutto ciò richiederà una flessibilità d'uso dei big data, non familiare oggi ai medici e a molti statisti impegnati nelle analisi dei trial correnti.

Inoltre, la partecipazione dei cittadini, ammalati o inseriti in programmi preventivi, sarà ben maggiore di quanto non sia oggi²⁴, perché presumibilmente il monitoraggio sanitario durerà per tutta la vita, e potrà essere accompagnato da una continuità di ricerche cliniche implementabili in tempo reale nel contesto sanitario quotidiano. Non si tratta di fantasie ma di previsioni molto fondate. L'ostacolo maggiore che si riscontra oggi nell'aggregazione di

network è la difformità delle definizioni, che può alterare profondamente la credibilità dei dati disponibili. La variabile più incerta riguarda il tempo, perché si richiederanno flessibilità e risorse del sistema sociale nel suo insieme.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341:709-717
- 2) Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004; 351:543-51
- 3) Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348:1309-21
- 4) Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364:11-21
- 5) Pitt B, Pfeffer M, Assmann S, Boineau R, Anand I, Claggett B, Clausell N, Desai A, Diaz R, Fleg JL, Gordeev I, Harty B, Heitner JF, Kenwood C, Lewis E, O'Meara E, Probstfield J, Shaburishvili T, Shah SJ, Solomon SD, Sweitzer NK, Yang S, McKinlay SM. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2014; 370:1383-92
- 6) Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352:1539-49
- 7) Ruschitzka F, Abraham WT, Jagmeet PS, Bax JJ, Borer JS, Brugada J, Dickstein K, Ford I, Gorcsan J III, Gras D, Krum H, Sogaard P, Holzmeister J. Cardiac-Resynchronization Therapy in Heart Failure with a Narrow QRS Complex. *N Engl J Med* 2013; 369:13
- 8) Thibault B, Harel F, Ducharme A, White M, Ellenbogen KA, Frasure-Smith N, Roy D, Philippon F, Dorian P, Talajic M, Dubuc M, Guerra P, Macle L, Rivard L, Andrade J, Khairy P. Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Heart Failure and a QRS Complex <120 Milliseconds: The Evaluation of Resynchronization Therapy for Heart Failure (LESSER-EARTH) Trial. *Circulation* 2013; 127:873
- 9) Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes NA 3rd, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009; 361:1329-38
- 10) Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, Hohnloser SH, Nichol G, Birnie DH, Sapp JL, Yee R, Healey JS, Rouleau JL. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010; 363:2385-95
- 11) Goldenberg I, Kutiyifa V, Klein HU, Cannom DS, Brown MW, Dan A, Daubert J, Estes MNA III, Foster E, Greenberg H, Kautzner J, Klempfner R, Kuniss M, Merkely B, Pfeffer MA; Quesada A, Viskin S, McNitt S, Polonsky B, Ghanem A, Solomon S, Wilber D, Zareba W, Moss AJ. Survival with Cardiac-Resynchronization Therapy in Mild Heart Failure. *N Engl J Med* 2014; 370:1694

- 12) McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, McDonagh T, Sechtem U, Bonet LA, Avraamides P, Ben Lamin HA, Brignole M, Coca A, Cowburn P, Dargie H, Elliott P, Flachskampf FA, Guida GF, Hardman S, Iung B, Merkely B, Mueller C, Nanas JN, Nielsen OW, Orn S, Parissis JT, Ponikowski P. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology: developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2012; 14:803-69. Erratum, *Eur J Heart Fail* 2013; 15:361-2
- 13) Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC-EHRA Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2013; 34:2281-2329
- 14) Sassone B, Gambetti S, Bertini M, Beltrami M, Mascioli G, Bressan S, Fucà G, Pacchioni F, Pedaci M, Michelotti F, Bacchi Reggiani ML, Padeletti L. Relation of QRS Duration to Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *Am J Cardiol* 2015; 115:214e219
- 15) McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR. Angiotensin neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. /DOI: 10.1056/NEJMoa1409077. Epub ahead of print.
- 16) Duke University Report 2013. <http://news.medicine.duke.edu/2013/12/all-in-department-of-medicine-annual-report-2013>
- 17) Tavazzi L, Tognoni G, Maggioni AP. Observational research: a fundamental tool for clinical practice. *Ital Heart J* 2005; 6:682-9
- 18) Fröbert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK et al. Thrombus Aspiration during ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2013; 369:1587-97
- 19) Hess CN, Rao SV, Kong DF, Aberle LH, Anstrom KJ, Gibson CM et al. Embedding a randomized clinical trial into an ongoing registry infrastructure: unique opportunities for efficiency in design of the Study of Access site For Enhancement of Percutaneous Coronary Intervention for Women (SAFE-PCI for Women). *Am Heart J* 2013; 166:42-8
- 20) Lauer RS, D'Agostino RB. The Randomized Registry-Trial – The next disruptive technology in clinical research? *N Engl J Med* 2013 Oct 24; 369(17):1579-81
- 21) Califf RM, Zarin DA, Kramer JM, et al. Characteristics of clinical trials registered in ClinicalTrials.gov, 2007-2010. *JAMA* 2012; 307:1838-47
- 22) Califf RM. Large simple trials: really, it can't be that simple! *Eur Heart J* 2014; 35:549-551
- 23) Vaduganathan M, Vinay Prasad V. Modern drug development: which patients should come first? *JAMA* Published online November 24, 2014 E1
- 24) PCORnet- The National Patient- Centered Clinical Research Network. <http://www.pcornet.org>
- 25) Califf RM. The new era of clinical research: Using data for multiple purposes. *Am Heart J* 2014 Aug; 168(2):133-4
- 26) Sachin HJ, Rosenblatt M, Duke J. Is Big Data the New Frontier for Academic-Industry Collaboration? *JAMA* 2014; 311: 2171
- 27) Johnson KE, Tachibana C, Coronado GD, Dember LM, Glasgow RE, Huang SS, Martin PJ, Richards J, Rosenthal G, Septimus E, Simon GE, Solberg L, Suls J, Thompson E, Larson EB. A guide to research partnerships for pragmatic clinical trials. *BMJ* 2014; 349:g6826