

Qualche spunto per la riflessione

Anteo Di Napoli

Comitato Scientifico RIDT

SOME FOOD FOR THOUGHT

ABSTRACT. The EVOLVE trial has several important limitations. The low statistical power hampered to find statistically significant differences in outcomes between the two groups (cinacalcet vs placebo). The elevated risk of adverse events in the Cinacalcet group influenced the high proportion of drop-out and treatment crossover. Thus, the results, which are obtained with intention-to-treat analysis, need to be interpreted with caution.

As the EVOLVE trial investigated the effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis, it was surprising that the median patients' age was about 55 years, which is very low compared with the age range generally observed for this population. Despite randomization, the study showed an imbalanced age distribution in the two groups. Perhaps, the authors could have used a stratified randomization according to age.

In 2001 the CONSORT statement, comprising a 25-item checklist and a flow diagram, was published and focused on reporting how the trial was designed, analyzed, and interpreted; the flow diagram displays the progress of all participants through the trial. The CONSORT statement should help the readers to evaluate a randomized clinical trial.

Key words: Randomized controlled trial, Chronic kidney disease, Dialysis treatment, Cinacalcet

Conflict of interest: None.

Ricevuto: 21 Settembre 2013; Accettato: 1 Ottobre 2013

Mi soffermerò brevemente su alcuni aspetti che la lettura dello studio *EVOLVE* (1) e dell'analisi critica di Cavalli e Pontoriero (2) mi ha sottolineato.

Il lettore di uno studio pubblicato su una rivista scientifica "peer-reviewed", specialmente se indicizzata su *Pubmed/Medline*, è portato a ritenere che tale circostanza rappresenti una certificazione della correttezza della conduzione, delle analisi e, soprattutto, delle conclusioni.

In linea teorica, una rivista che prevede una valutazione "peer-review" effettua una sorta di controllo di qualità degli studi che pubblica, avendoli fatti revisionare da esperti esterni scelti tenendo conto delle loro competenze sulla tematica di interesse, meglio se attestata da pubblicazioni. Tuttavia, a volte accade che i "referee", molto esperti nella materia oggetto dello studio, lo siano meno rispetto alla valutazione della metodologia di conduzione dello studio e degli aspetti statistici del problema.

Eppure, errori metodologici, particolarmente in ambito statistico, possono verificarsi in qualsiasi fase di uno studio. Non tenerne conto e pubblicare risultati scorretti è, quindi, fuorviante e non etico. A tal proposito, Altman affermava che non è etico condurre sperimentazioni scientifiche di cattiva qualità (3) e uno studio condotto con metodi statistici non appropriati o scorretti è inevitabilmente di bassa qualità. Si corre il rischio di vanificare lavoro e risorse, ma, soprattutto, di esporre inutilmente i pazienti a potenziali lesioni, sofferenze o altri inconvenienti.

In un famoso e storico articolo, Sackett descriveva analiticamente i possibili errori sistematici, i cosiddetti *bias*, che possono verificarsi nel corso di uno studio, dalla fase di progettazione alle fasi del disegno, dell'esecuzione e dell'analisi dei dati, fino all'interpretazione dei risultati (4). Si ricorda che, mentre errori nell'analisi o nell'interpretazione dei risultati si possono eventualmente correggere, errori nel disegno dello studio sono, in molti casi, irrimediabili in sede di analisi dei dati.

Gli Autori dello studio *EVOLVE* attribuiscono alla bassa potenza statistica il mancato riscontro di differenze statisticamente significative tra i due bracci del *trial*.

Si ricorda, in estrema sintesi, che la potenza di uno studio rappresenta la probabilità di identificare, qualora esista, una differenza tra due trattamenti. In sede di progettazione dello studio, la differenza attesa tra due trattamenti influenza la numerosità campionaria. Più è piccola la differenza che si valuta clinicamente rilevante da osservare, maggiore sarà il numero di pazienti necessario per evidenziarla in maniera statisticamente significativa. È un aspetto molto importante, anche in termini etici. Infatti, non è etico esporre più pazienti del necessario ai rischi di una sperimentazione, ma non lo è neanche esporli arruolandoli in studi che, per le loro ridotte dimensioni, difficilmente potranno rilevare, anche in termini di significatività statistica, effetti clinicamente importanti (5).

Nella pratica comune, la numerosità campionaria deriva da

un compromesso tra considerazioni statistiche sulla potenza e aspetti pratici relativi alla disponibilità di tempo, risorse e pazienti. Ne deriva, pertanto, la possibilità che uno studio non sia adeguatamente dimensionato per raggiungere risultati conclusivi, per esempio sulla superiorità di un trattamento. Per questo motivo, leggere in un articolo che la differenza tra trattamenti non è statisticamente significativa non equivale a dire che non vi è alcuna differenza clinica importante tra i trattamenti.

In tal senso, un utile elemento interpretativo dei risultati è la lettura dei limiti di confidenza di una stima e non solo del valore soglia della significatività statistica, la celeberrima “p”, convenzionalmente fissato a $p=0.05$. Il lettore potrà, così, ottenere un’informazione ulteriore per interpretare la mancata significatività statistica nella misura della differenza tra due trattamenti come un *deficit* nella potenza o come indifferenza degli effetti clinici.

Nello studio *EVOLVE* si è registrata un’elevata incidenza di eventi avversi nel braccio sperimentale, superiore rispetto a quella del gruppo di controllo con *placebo*, per cui una quota rilevante di soggetti ha sospeso la terapia. Correttamente, gli Autori in sede di analisi hanno applicato il principio della “*intention to treat*”, considerando i pazienti come appartenenti al gruppo di trattamento al quale la randomizzazione li aveva assegnati, anche nel caso in cui non avessero completato il trattamento previsto, volontariamente o per indicazione medica, o nel caso in cui fossero transitati all’altro braccio del *trial*.

In sede di commento allo studio *EVOLVE*, è stata sollevata la questione relativa all’opportunità, in termini metodologici e statistici, di attenersi esclusivamente a un’analisi basata sull’intenzione al trattamento, suggerendo di effettuare anche analisi per “aderenza al protocollo” (6).

Il principio della “*intention to treat*” resta la scelta “più ortodossa”. Infatti, un’analisi ristretta solo a chi ha aderito completamente al trattamento non terrebbe conto, per esempio, di tutti quei pazienti nei quali si è verificata la comparsa di segni o sintomi indesiderati tali da indurli ad abbandonare la sperimentazione, se non a passare all’altro trattamento in esame. È evidente che, quando i fenomeni di “*crossover*” e di “*drop-out*” sono numericamente molto rilevanti, i risultati dello studio vanno interpretati con particolare cautela. È il caso dello studio *EVOLVE*.

Un *trial* deve essere dotato della cosiddetta “validità interna”, che, in ultima analisi, garantisce al lettore che gli effetti misurati siano attribuibili solo al trattamento e che non derivino da distorsioni che inficiano la confrontabilità dei pazienti selezionati, dei trattamenti e degli esiti misurati.

Ma, ai fini dell’utilità clinica, lo studio dovrà avere anche una validità esterna che risponde alla domanda se il trattamento studiato potrà essere applicato solo alla tipologia di persone arruolate nello studio o a una popolazione più generalizzabile di pazienti. A volte, nei *trial*, per aumentare l’efficienza dello studio, si cerca di prevenire la perdita di pazienti nel corso del *follow-up*, restringendo i criteri di eleggibilità. Il rovescio della medaglia di tale strategia può essere l’allontanamento della popolazione studiata da quella dei pazienti correntemente osservati nella pratica clinica.

Nel caso di *EVOLVE*, uno studio che dichiara fin dal titolo di essersi occupato dell’effetto del Cinacalcet su pazienti sottoposti a dialisi, è particolarmente sorprendente, proprio in termini di generalizzabilità dei risultati, il dato di un’età media del campione studiato sui 55 anni, molto più bassa di quella che comunemente si registra in questa tipologia di pazienti. Si aggiunga che, rispetto all’età, nello studio *EVOLVE* si è riscontrato uno sbilanciamento tra i due gruppi nonostante la randomizzazione, particolarmente sorprendente in uno studio di notevole dimensione campionaria. Va sottolineato che la randomizzazione non consiste nell’assegnazione a casaccio dei pazienti, ma è una procedura rigorosa che assicura ad ogni soggetto la stessa probabilità di essere assegnato a uno dei trattamenti in studio. Tuttavia, come è accaduto nel caso di *EVOLVE*, la procedura non sempre ha successo. Dal momento che l’età è una caratteristica altamente predittiva degli esiti considerati, per cautelarsi maggiormente rispetto a un eventuale sbilanciamento si sarebbe potuto utilizzare un metodo di randomizzazione stratificata.

In conclusione, disegnare, condurre e analizzare correttamente un *trial* clinico è imperativo, in quanto la pubblicazione dei suoi risultati ha la potenzialità di influenzare non solo eventuali successive ricerche, ma anche la pratica clinica.

Al fine di migliorare la descrizione di un *trial* clinico randomizzato e di consentire ai lettori di comprenderne il disegno, la conduzione, l’analisi e l’interpretazione e di valutarne la validità dei risultati, nel 2001 fu definito il *CONSORT Statement*, un elenco di informazioni rilevanti (con gli ultimi aggiornamenti ha raggiunto i 25 *item*), che gli Autori di una pubblicazione sono tenuti a fornire (7). Ne consiglio caldamente la consultazione.

Riassunto

Lo studio *EVOLVE* ha messo in evidenza diverse criticità. La bassa potenza statistica non ha consentito di mettere in evidenza differenze statisticamente significative negli esiti tra i due gruppi (Cinacalcet vs *placebo*).

L’elevata incidenza di eventi avversi nel braccio sperimentale, superiore a quella del gruppo di controllo con *placebo*, ha fatto sì che una quota rilevante di soggetti ha sospeso la terapia.

I dati sono stati correttamente analizzati secondo la “*intention to treat*”, ma, essendo stati numerosi i fenomeni di “*crossover*” e di “*drop-out*”, si impone particolare cautela nella loro interpretazione.

EVOLVE intendeva studiare l’effetto del Cinacalcet su pazienti sottoposti a dialisi ed è particolarmente sorprendente, in termini di generalizzabilità dei risultati, il dato di un’età media del campione studiato di circa 55 anni, molto più bassa di quella comunemente registrata tra i dializzati.

Si è riscontrato uno sbilanciamento dell’età tra i due gruppi, nonostante la randomizzazione, che, per cautelarsi, poteva essere condotta utilizzando una metodica stratificata per l’età. Nel 2001, fu definito il *CONSORT Statement*, un elenco di informazioni rilevanti (con gli ultimi aggiorna-

menti ha raggiunto i 25 *item*) che gli Autori di una pubblicazione sono tenuti a fornire per consentire ai lettori di comprenderne il disegno, la conduzione, l'analisi e l'interpretazione e di valutarne la validità dei risultati.

Parole chiave: Sperimentazione controllata randomizzata, Malattia renale cronica, Trattamento dialitico, Cinacalcet

Dichiarazione di conflitto di interesse: L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

Indirizzo degli Autori:
Dr. Anteo Di Napoli
Via Ischia di Castro 10
00198 Roma
anteo.dinapoli@libero.it

Bibliografia

1. Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2012; 367: 2482-94.
2. Cavalli A, Pontoriero G. Studio EVOLVE: un'altra delusione per i Nefrologi? *Giornale di Tecniche Nefrologiche & Dialitiche* 2013; 25: 261-5.
3. Altman DG. Statistics and ethics in medical research. Misuse of statistics is unethical. *Br Med J* 1980; 281 (6249): 1182-4.
4. Sackett DL. Bias in analytic research. *J Chronic Dis* 1979; 32 (1-2): 51-63.
5. Altman DG. Statistics and ethics in medical research: How large a sample? *Br Med J* 1980; 281 (6251): 1336-8.
6. Locatelli F, Pontoriero G, Tentori F. Cinacalcet for cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2013; 368 (19): 1843.
7. CONSORT Statement Website. <http://www.consort-statement.org>.