

L'approccio pragmatico nella ricerca clinica: arricchire il valore delle evidenze scientifiche per guidare le decisioni mediche

Laura Brambilla

UO Malattie Autoimmuni e Neuromuscolari, IRCCS Fondazione Istituto Neurologico "Carlo Besta", Milano

Gli straordinari progressi della ricerca scientifica permettono un continuo aggiornamento delle conoscenze sui processi patologici di malattia, favorendo una più rapida e precoce diagnosi e lo sviluppo di numerosi trattamenti efficaci. Di fronte all'ampia disponibilità di dati scientifici, l'affidabilità dei risultati degli studi clinici è essenziale per migliorare la qualità dell'assistenza sanitaria.

In questo scenario in cui le nuove conoscenze favoriscono diagnosi ed efficace cura delle malattie, è sempre più responsabilità del medico saper applicare in modo efficace nella pratica clinica quotidiana i risultati ottenuti dagli studi, considerando la necessità di allocare in modo responsabile le limitate risorse disponibili, e saper individuare i reali bisogni di medico e paziente da proporre come *unmet needs* per le ricerche future.

In ambito medico, le evidenze sull'efficacia di rischi e benefici di un intervento sono generate prevalen-

temente da *trial* clinici randomizzati (RCTs, *randomized controlled trials*) e da studi osservazionali *post-marketing*. I primi valutano per lo più l'effetto di un intervento in condizioni cliniche "ideali" e non sono generalmente condotti allo scopo di confrontare tra loro trattamenti multipli; sono quindi gravati da un limite di generalizzazione dei risultati, dovuto all'elevato livello di selezione dei pazienti e al *setting* di conduzione estremamente controllato, condizioni che impediscono di informare al meglio la condotta nella pratica clinica ^(1,2).

Gli studi osservazioni condotti in un *real-world setting*, dopo commercializzazione del farmaco, si applicano ad ampie popolazioni e sottogruppi di pazienti non inclusi negli RCTs, con un *follow-up* più lungo, e permettono un confronto di efficacia e sicurezza di un maggior numero di interventi. Sono, però, più spesso limitati dall'inclusione di gruppi non confrontabili tra loro ^(1,2).

Le revisioni sistematiche della lette-

ratura e le *Consensus* sulle linee guida tentano di fornire informazioni complete e affidabili utili a indirizzare la decisione medica, valutando in modo sistematico le molte evidenze scientifiche prodotte dagli RCTs e dagli studi osservazioni, ma spesso concludendo che la qualità dei risultati disponibili è insufficiente a guidare la condotta del medico su molteplici questioni ^(3,4).

I *trial* in cui l'ipotesi e il disegno di studio sono formulati sulla base di quesiti pratici necessari a prendere decisioni mediche sono definiti *trial* pragmatici (PCTs, *pragmatic clinical trials*) ⁽⁵⁾.

La prima definizione di studio pragmatico viene proposta da Schwartz e Lellouch nel 1967 in un articolo in cui i due Autori distinguono tra *trial* esplorativi, che si fondano sulla questione se e come un intervento funzioni e che sono disegnati in modo da controllare ogni possibile confondente e massimizzare l'effetto osservato, e *trial* pragmatici, disegnati per rispondere alla

domanda se l'intervento funzioni nella *real-life*, in un *setting* che massimizzi l'applicabilità e la generalizzazione dei risultati ^(6,7). Le principali differenze tra studi pragmatici ed esplorativi sono riportate nella Figura 1.

Può, quindi, uno studio pragmatico essere uno strumento più vantaggioso per andare incontro all'attuale esigenza di informare la decisione medica e ottimizzare l'intervento?

Una delle questioni critiche delle decisioni mediche riguarda la scelta terapeutica tra diverse alternative valide. Rispetto agli RCTs, gli studi pragmatici permettono un confronto *head-to-head* di multiple strategie di intervento già approvate; i risultati di tali confronti possono modificare profondamente l'operato in ambito clinico, fornendo evidenze affidabili sulle alternative di intervento disponibili.

Il *trial* pragmatico condotto nella pratica clinica per confrontare i benefici della terazosina *vs* finasteride o dell'uso di entrambi i principi nel trattamento sintomatico dell'ipertrofia prostatica ha dimostrato che la terazosina è più efficace della finasteride nel ridurre i sintomi ad un anno ⁽⁸⁾. A seguire, uno studio pragmatico ha confrontato doxazosina e finasteride o entrambe con un più lungo *follow-up* (4.5 anni), concludendo che la combinazione delle due terapie era più efficace ⁽⁹⁾. Entrambi i *trial* hanno generato evidenze affidabili per la scelta terapeutica più adeguata, rapidamente applicabili alla pratica clinica.

La scelta del *comparator* negli studi pragmatici può complicarsi per la disponibilità di diversi trattamenti definiti di *routine* (considerando la maggiore adeguatezza di avere un unico braccio di comparazione), per i diversi criteri di appli-

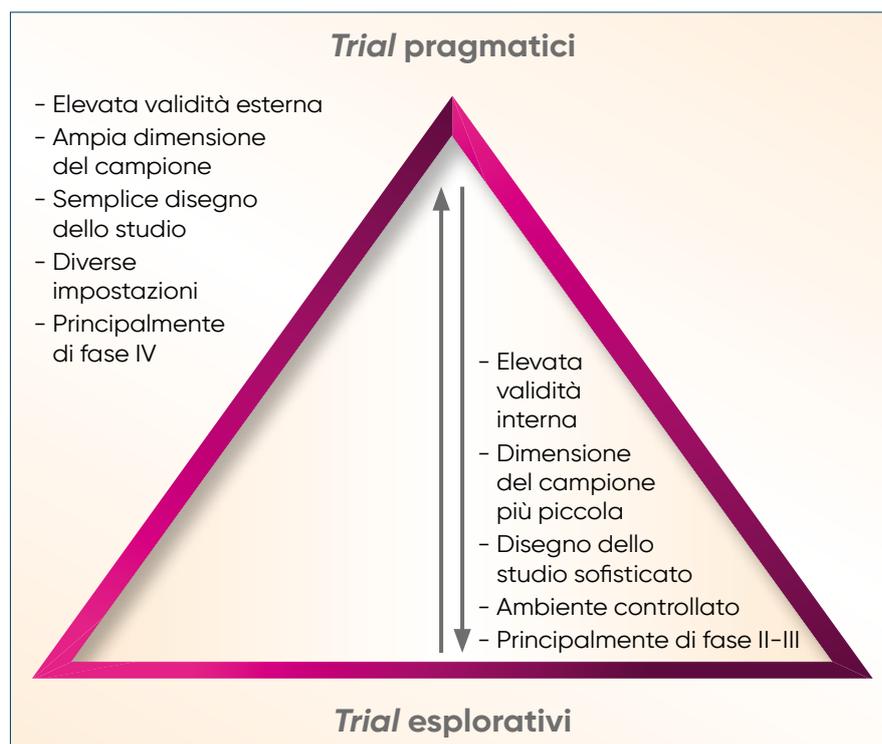


Figura 1. Schema della relazione tra studi esplorativi e pragmatici. L'ampia base della piramide rappresenta la proporzione relativamente più elevata di studi esplorativi.

cabilità degli interventi selezionati e i cambiamenti legati alle evoluzioni scientifiche che possono ridefinire l'intervento di *routine* (come l'introduzione di nuovi farmaci).

A differenza degli studi esplorativi, il *trial* pragmatico non viene condotto contro placebo e non prevede procedure *blinded*; inoltre limita le visite di *follow-up* che esulano dalla pratica clinica. Queste caratteristiche permettono di considerare nel *trial* gli effetti determinati dalle modifiche comportamentali indotte dall'aspettativa rispetto al trattamento (*extraneous effects*) ⁽¹⁾.

La conoscenza dell'intervento a cui si viene destinati, insieme alle attese del paziente e del medico rispetto allo stesso intervento, sono elementi presenti nella pratica clinica e solo in questo *setting* possono essere colti.

Un altro elemento critico superato dagli studi pragmatici riguarda la possibilità di generalizzare i risultati della ricerca scientifica. Perché

il risultato di uno studio sia utile, è indispensabile che l'effetto osservato sia applicabile ad un'ampia popolazione. Negli RCTs le popolazioni incluse sono altamente selezionate; in uno studio pragmatico condotto in un *community-based setting* la popolazione inclusa coincide con quella realmente trattata nella pratica clinica (principio di generalizzazione dei risultati di un *trial*) ⁽¹⁾.

Questo si realizza quando nella selezione dei partecipanti si limitano i criteri di inclusione ed esclusione, e in particolare questi ultimi, applicando un *random sampling* con criteri molto ampi che includano anche soggetti appartenenti a popolazioni considerate speciali e/o vulnerabili ⁽¹⁰⁾. Il coinvolgimento di Centri clinici dislocati in numerose aree geografiche e con diversi metodi/limiti di uso dell'intervento garantisce di considerare, nei risultati dello studio, la differente prevalenza e storia naturale della malattia e le diversi-

tà di disponibilità e accessibilità agli interventi, favorendo la generalizzazione dei risultati ⁽¹¹⁾.

Nello studio ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*) sono stati confrontati diversi trattamenti per l'ipertensione in più di 42.000 pazienti arruolati in 623 Centri, molti dei quali non erano stati mai coinvolti prima in studi clinici ⁽¹²⁾. La sicurezza che gli *outcomes* di tale studio siano altamente predittivi dell'andamento osservabile nel *setting* clinico di *real-life* non è in dubbio.

Allo stesso modo è indispensabile che l'intervento venga applicato da personale esperto in tale patologia e nelle pratiche di *routine* applicate ad essa e all'intervento ⁽¹³⁾. Considerando l'eterogeneità nella modalità

di uso dell'intervento in diverse aree e Centri clinici, l'ampio *sample size* e un'analisi *post-hoc* per sottogruppi rendono ancora più generalizzabili i risultati di uno studio pragmatico. La scelta degli *outcomes* è un altro elemento fondamentale per la riuscita del *trial*. Considerando l'ampia scelta di interventi per singola patologia, gli *endpoints* riflettono sempre più la necessità di individuare il trattamento più efficace. Molto spesso però si trascurano *endpoints* di natura diversa e rilevanti per i pazienti e per la pratica medica ⁽¹³⁾. Oltre a studiare gli effetti e i rischi dei trattamenti, gli studi pragmatici permettono di includere un *outcome* di altra natura, tra cui la qualità di vita, la severità dei sintomi, la soddisfazione e l'aderenza al trattamento, questioni economiche come

i costi e la sostenibilità dell'intervento. Inoltre, hanno un periodo di *follow-up* sufficientemente lungo per poter studiare effetti diversi a diverso *time-point*, oltre che effetti che a breve termine non sono valutabili perché non manifesti.

In ambito neurologico l'approccio pragmatico nella pratica clinica è per lo più applicato a patologie neurodegenerative come il Parkinson e l'Alzheimer, con *outcomes* tradizionali (l'efficacia di trattamenti farmacologici) e non (prevalenza di eventi avversi, aderenza al trattamento) ^(14, 15). Più recentemente alcuni *trial* pragmatici sono stati avviati per malattie croniche demielinizzanti come la Sclerosi Multipla, dove un sicuro bisogno non soddisfatto è la personalizzazione del trattamento ^(16, 17). Di fronte a 14 trattamenti farmaco-



Materiale destinato agli Operatori Sanitari - IT/NOINI/0318/0007 - 13/03/2018

Numero Verde
800-44.44.22

Il Servizio è attivo dal lunedì al venerdì
dalle 08:00 alle 18:00
Esclusivamente per assistenza tecnica



Servizi, informazioni utili e consigli pratici per **sostenere** il paziente con Sclerosi Multipla. **Ogni giorno, con un click.**



logici disponibili e alla comprovata efficacia del trattamento precoce e prolungato nel ridurre i rischi a lungo termine di progressione di disabilità, il confronto tra farmaci nella pratica clinica può aiutare a minimizzare l'uso di un trattamento in un paziente non responsivo, con un impatto positivo sulla prognosi del paziente e sull'allocazione delle risorse disponibili.

Oggi la scelta di condurre un *trial* pragmatico è limitata principalmente dalla carenza di finanziamenti adeguati alla sua gestione, per via dell'ampio *sample size* e del lungo periodo di *follow-up* spesso necessari. Le revisioni sistematiche e le *Consensus* per le linee guida spesso individuano le questioni mediche per le quali mancano evidenze adeguate e possono quindi diventare

strumento di selezione degli *unmet needs* per ottimizzare l'uso delle risorse da destinare ai *trial* pragmatici. La richiesta da parte delle Autorità regolatorie di evidenze scientifiche più vincolate alle esigenze della pratica clinica potrebbe favorire l'interesse e il coinvolgimento economico delle Industrie farmaceutiche per incentivare l'uso di questo efficace strumento di ricerca ■

Bibliografia

- Zuidgeest MGP, Goetzl, Groenwold RHH, et al. Series: Pragmatic trials and real world evidence: Paper 1. Introduction. *J Clin Epidemiol.* 2017;88:7-13.
- Trojano M, Tintore M, Montalban X, et al. Treatment decisions in multiple sclerosis - insights from real-world observational studies. *Nat Rev Neurol.* 2017;13(2):105-118.
- Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, et al. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(9):CD011381.
- Mulrow CD, Williams JW Jr, Trivedi M, et al. Treatment of depression--newer pharmacotherapies. *Evid Rep Technol Assess (Summ).* 1999;(7):1-4.
- Tunis SR, Stryer DB, Clancy CM. Practical clinical trials: increasing the value of clinical research for decision making in clinical and health policy. *JAMA.* 2003;290(12):1624-32.
- Schwartz D, Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutic trials. *J Chronic Dis.* 1967;20(8): 637-48.
- Patsopoulos NA. A pragmatic view on pragmatic trials. *Dialogues Clin Neurosci.* 2011;13(2):217-24.
- Lepor H, Williford WO, Barry MJ, et al. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. *N Engl J Med.* 1996;335(8):533-9.
- The MTOPS Research Group. The impact of medical therapy on the clinical progression of BPH: results from MTOPS trial. Paper presented at: American Urological Association Annual Meeting; May 28, 2002; Orlando, Fla. Available at: <http://nidk.nih.gov/welcome/releases/05-28-02abstract.pdf>. Accessed July 25, 2002.
- Oude Rengerink K, Kalkman S, Collier S, et al; Work Package 3 of the Get-Real consortium. Series: Pragmatic trials and real world evidence: Paper 3. Patient selection challenges and consequences. *J Clin Epidemiol.* 2017;89: 173-180.
- Worsley SD, Oude Rengerink K, Irving E et al; GetReal Work Package 3. Series: Pragmatic trials and real world evidence: Paper 2. Setting, sites, and investigator selection. *J Clin Epidemiol.* 2017;88:14-20.
- Grimm RH Jr, Margolis KL, Papademetriou V V, et al. Baseline Characteristics of Participants in the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Hypertension.* 2001;37(1):19-27.
- Ford I, Norrie J. Pragmatic trials. *N Engl J Med.* 2016;375(5):454-63.
- Clarke CE, Patel S, Ives N, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of physiotherapy and occupational therapy versus no therapy in mild to moderate Parkinson's disease: a large pragmatic randomised controlled trial (PD REHAB). *Health Technol Assess.* 2016;20(63):1-96.
- Campbell NL, Perkins AJ, Gao S, et al. Adherence and Tolerability of Alzheimer's Disease Medications: Pragmatic Randomized Trial. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65(7):1497-1504.
- Nourbakhsh B, Revirajan N, Waubant E, et al. Treatment of fatigue with methylphenidate, modafinil and amantadine in multiple sclerosis (TRIUMPHANT-MS): Study design for a pragmatic, randomized, double-blind, crossover clinical trial. *Contemp Clin Trials.* 2018;64: 67-76.
- A multicentric randomized PRAGmatic trial to compare the effectiveness of fingolimod versus dimethyl-fumarate on patient overall disease experience in relapsing remitting Multiple Sclerosis: novel data to inform decision-makers (PRAG-MS), EUDRACT number: 2017-000559-26.