



Struttura di un trial controllato randomizzato (RCT)



Cos'è un RCT?

1) Studio sperimentale

l'intervento viene deciso e somministrato dallo sperimentatore → è possibile esplorare l'associazione tra intervento ed esito

In uno studio **osservazionale** non si può far altro che osservare e annotare quanto spontaneamente accade

2) È controllato

Il gruppo di controllo è un gruppo di pazienti che deve possedere, nei limiti della variabilità casuale, tutti i requisiti del gruppo trattato tranne l'intervento/trattamento in studio

Il confronto tra il gruppo di pazienti che riceve l'intervento con il gruppo di controllo non sottoposto a intervento consente di valutare la reale efficacia del trattamento in studio

Senza gruppo di controllo non riusciamo a capire se l'eventuale miglioramento dei pazienti arruolati è legato effettivamente all'intervento messo in altro o può essere spiegato da altro

- tempo trascorso → storia naturale della malattia
- ricevere un qualsiasi trattamento → effetto placebo
- sentirsi osservati
- il caso

.....

3) È randomizzato

Come scelgo il gruppo di controllo?

Come decido quali soggetti assegnare al gruppo di trattamento e quali al gruppo di controllo?

Per poter attribuire l'effetto esclusivamente al trattamento è necessario dividere **equamente** i soggetti nei due (o più) gruppi → il gruppo di controllo deve essere il più possibile simile a quello di intervento fatta eccezione per l'intervento

L'assegnazione del trattamento:

- decide lo sperimentatore
- decide il paziente
- prima-dopo
- arruolamento in aree diverse
- cerco di comporre ad hoc i gruppi, con complicate divisioni per sesso, età, gravità della malattia, ecc

BIAS

si preferisce lasciare al caso tale compito → si realizza la **randomizzazione** → assegnazione dei soggetti ai gruppi in studio avviene in maniera completamente casuale

TRIAL CONTROLLATO RANDOMIZZATO

Randomizzazione perché?

La randomizzazione ha lo scopo di ottenere una ripartizione tendenzialmente equa dei soggetti nei gruppi di trattamento

→ sia per variabili note

→ che per variabili ignote

Consente di attribuire gli esiti osservati alla fine dello studio all'intervento in studio

Quando la randomizzazione è appropriata?

Lanciare una moneta

Estrarre bussolotti da urna

Tavole di numeri random

Software → lista di randomizzazione

www.randomization.com

Quando la randomizzazione **NON** è appropriata?

Allocazione per data di nascita, giorno della settimana, data di ricovero, pazienti alterni, giudizio del clinico, lista aperta, preferenza del partecipante, disponibilità dell'intervento, risultato di un test di laboratorio.....

Randomizzazione semplice di 20 donne

1. Induzione
2. Attesa
3. Induzione
4. Attesa
5. Attesa
6. Attesa
7. Attesa
8. Attesa
9. Induzione
10. Attesa
11. Induzione
12. Attesa
13. Attesa
14. Induzione
15. Induzione
16. Induzione
17. Induzione
18. Induzione
19. Induzione
20. Attesa

Quando avrò reclutato 20 donne ne avrò 10 allocate al gruppo induzione e 10 al gruppo attesa

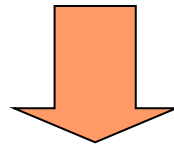
È sufficiente generare in maniera appropriata la lista di randomizzazione?

→ Allocation concealment (nascondimento della sequenza)

ricercatori/medici che assegnano le donne ai diversi gruppi **non possono prevedere** il gruppo di assegnazione

Quando il nascondimento della sequenza generata è appropriato?

Quando il ricercatore non può prevedere quale sarà il prossimo trattamento



Randomizzazione centralizzata (realizzata lontano dal luogo fisico dello studio)

Utilizzo buste sigillate, opache, numerate in maniera sequenziale e contenenti il gruppo di assegnazione

Farmaco posto in contenitori identici numerati in maniera consecutiva e predisposti sulla base della lista di randomizzazione da una farmacia indipendente

Randomizzazione automatizzata via telefono o web, con richiesta di inserimento di alcune caratteristiche del soggetto da arruolare (verifica correttezza inclusione)

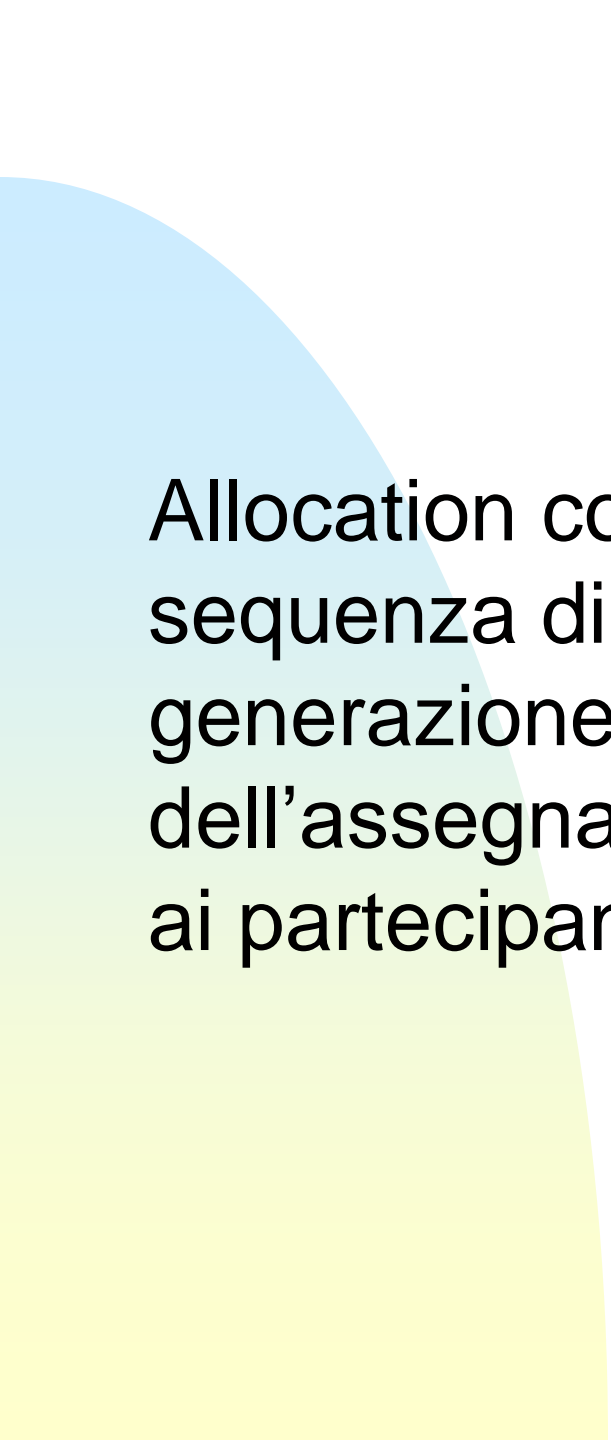
1.

Studio LaMPO (Laserterapia nelle Mucositi Pediatriche indotte da trattamenti Oncologici).

Mucosite di GRADO 3

- lista di randomizzazione centralizzata
- inviata a chi produce il farmaco
- predisposizione sulla base della lista di flaconi contenenti le sostanze in sperimentazione numerati in maniera consecutiva
- flaconi inviati agli sperimentatori

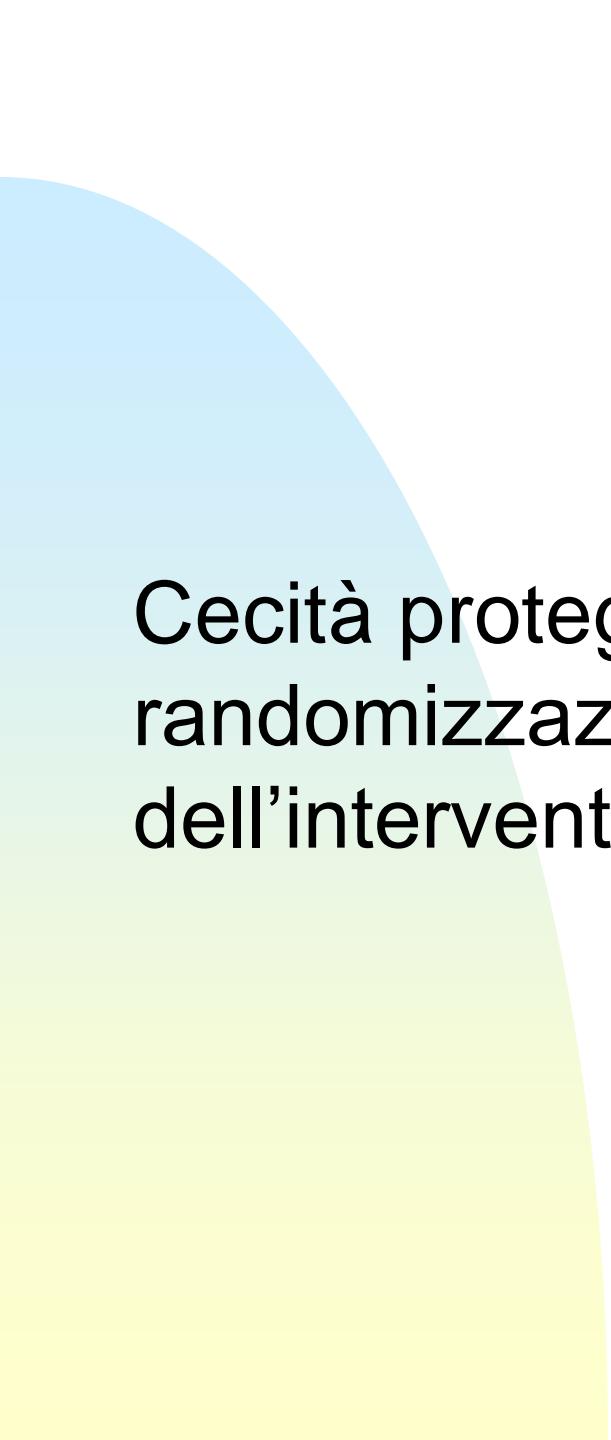




Allocation concealment protegge la sequenza di randomizzazione dalla sua generazione fino al momento dell'assegnazione dell'intervento in studio ai partecipanti.



Quindi il nascondimento della lista di randomizzazione garantisce la cecità?



Cecità protegge la sequenza di randomizzazione dopo l'assegnazione dell'intervento.

Cecità

Lo sperimentatore e/o il paziente non sanno se somministrano/ricevono l'intervento sperimentale

→ doppio cieco se cecità per entrambi

Cecità come?

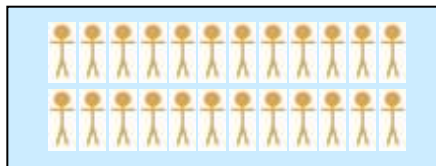
Placebo o farmaci identici in tutto eccetto per il principio attivo (forma, colore, sapore, altre caratteristiche)

Cecità perché?

La cecità ha l'obiettivo di eliminare influenze di natura psicologica nel valutare un intervento (da parte del medico: bias ottimistico del medico) o nel riportarne gli esiti (da parte del paziente: effetto placebo).

NB: non sempre è possibile!

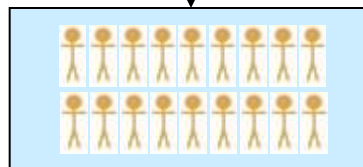
1) Valutazione dei criteri di inclusione/esclusione



Soggetti arruolabili

Soggetti non eleggibili

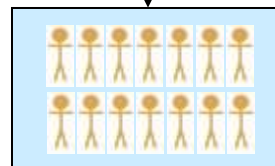
2) Presentazione dello studio/richiesta di firma del modulo di consenso



Soggetti eleggibili

Soggetti non consenzienti

3) Assegnazione per randomizzazione

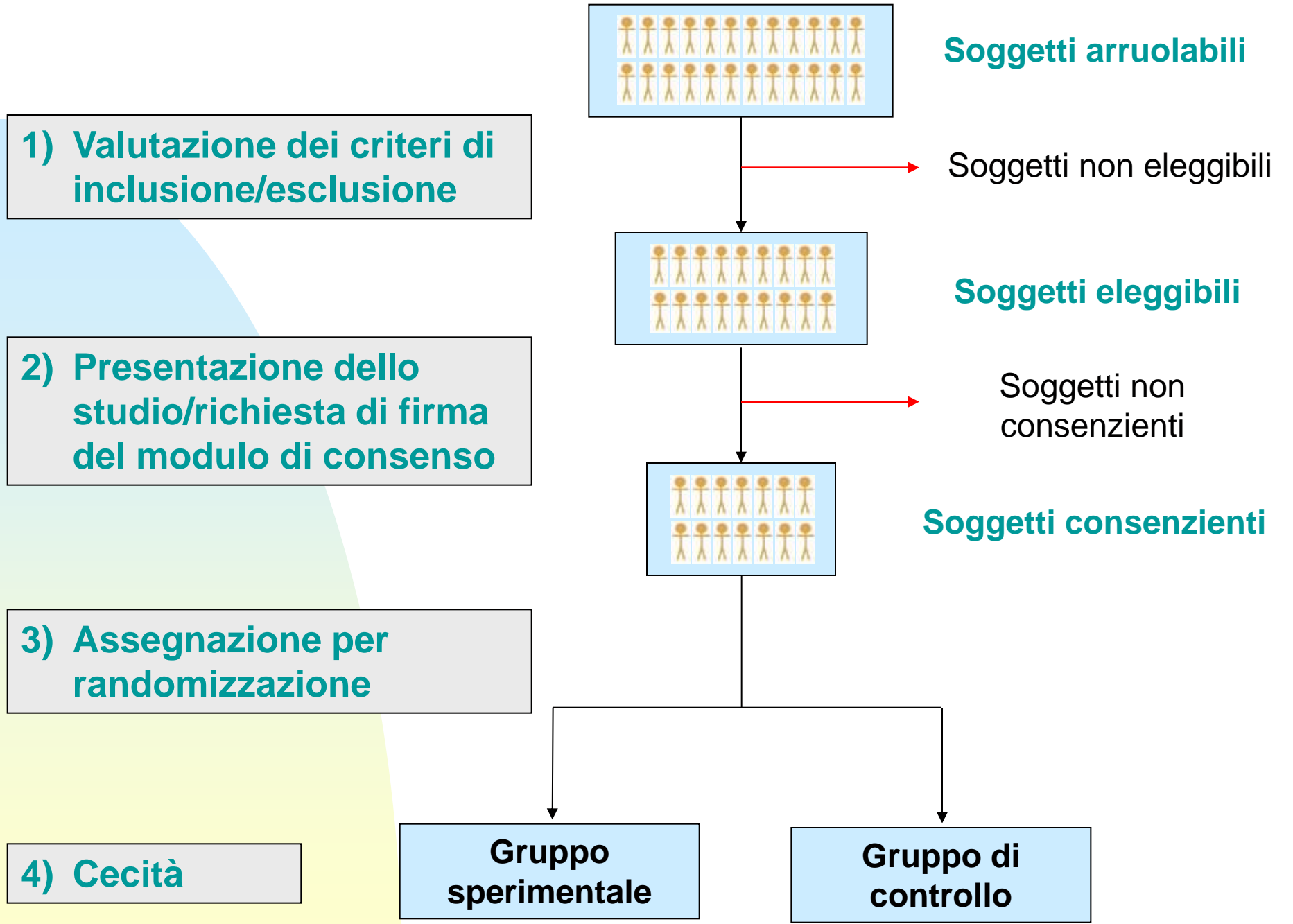


Soggetti consenzienti

4) Cecità

Gruppo sperimentale

Gruppo di controllo





Trial controllato randomizzato (RCT)

**MIGLIOR MODELLO DI STUDIO DISPONIBILE
PER VALUTARE L'EFFICACIA DI UN
INTERVENTO SANITARIO**

→ meno soggetto ad errori

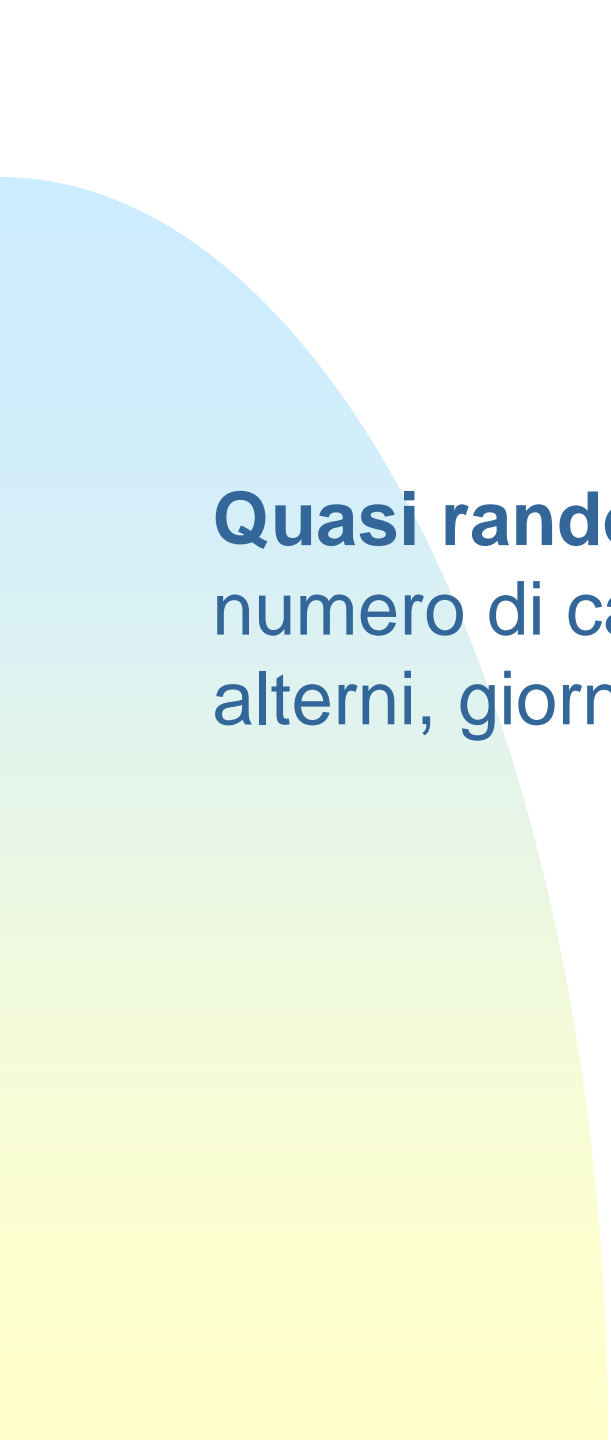
→ RCT non è l'unico tipo di trial clinico:

Individual patient trials

Trials senza gruppo di controllo

Studi clinici **prima-dopo** o con **controllo storico**
(il gruppo di controllo è reclutato nel passato)

Studi clinici con gruppo di controllo reclutato **in un'altra area**



Quasi randomizzati: allocazione basata su numero di cartella, data di ricovero, pazienti alterni, giorni della settimana

→ esistono diversi tipi di RCT

RCT a bracci paralleli → i gruppi di studio sono costituiti da soggetti differenti

RCT con disegno crossover → i soggetti reclutati sperimentano tutti i tipi di trattamento in diversi periodi:

1° periodo un gruppo riceve intervento A e uno B

2° periodo si invertono i trattamenti

RCT a cluster:

prevede la randomizzazione non del singolo paziente ma di gruppi di pazienti → randomizzo allo stesso intervento tutti i soggetti di una stessa area geografica, quartiere, ospedale, scuola (classe), medico generale, ecc.

Valutare efficacia della disinfezione dell'acqua da bere, del lavaggio delle mani e della combinazione dei 2 interventi per la prevenzione della diarrea.
Karaci, Pakistan



RCT in aperto → tutti sanno cosa stanno ricevendo

RCT in singolo cieco

RCT in doppio, triplo, quadruplo... cieco



RCT superiorità

RCT non inferiorità

RCT equivalenza


Cosa può andare storto in un RCT?

Nella conduzione di un RCT è di fondamentale importanza il rispetto delle regole metodologiche che governano questo tipo di ricerca

- **La randomizzazione fallisce**
- Non raggiungo la numerosità sperata
- **Ho molti persi al follow up**
- **Ho molto crossover tra i gruppi**
- **Il risultato ottenuto è diverso da quello ipotizzato prima di cominciare lo studio → potenza dello studio**

.....

Come mi accorgo del fallimento della randomizzazione?

A decorative graphic element on the left side of the slide, consisting of a large, curved shape with a vertical gradient from light blue at the top to light yellow at the bottom.

Olympia PR, et al. Effectiveness of Oral Dexamethasone in the Treatment of Moderate to Severe Pharyngitis in Children. Arch Pediatr Adolesc Med 2005;159:278-282

Table 1. Study Group Characteristics

Characteristic	All Patients	
	Dexamethasone Sodium Phosphate Group (n = 57) (95% CI)	Placebo Group (n = 68) (95% CI)
Mean age, y	12.7 (11.7 to 13.7)	11.3 (10.4 to 12.3)
Female, %	54 (41 to 66)	62 (50 to 73)
Duration of sore throat, h	72.0 (43.9 to 81.3)	53.1 (40.7 to 65.5)
Temperature, °C	37.7 (37.5 to 37.9)	38.0 (37.7 to 38.3)
Initial McGrath FAS score*	0.84 (0.82 to 0.86)	0.83 (0.81 to 0.85)
Positive for GABHS, %	47	63

Se ho degli sbilanciamenti cosa posso fare?

È possibile prevenire gli sbilanciamenti da randomizzazione?

Randomizzazione stratificata

serve a fare in modo che alcune caratteristiche di base dei partecipanti ritenute rilevanti per l'esito dello studio (età, BMI, stadio malattia, infezione da streptococco...) siano il più simile possibile nei diversi gruppi dello studio → non si sbilancino casualmente tra i gruppi

Liste di randomizzazione diverse in base della caratteristica per cui si vogliono bilanciare i gruppi

20 bambini randomizzati in maniera stratificata per presenza infezione da streptococco

Positivi a GABHS

1. cortisone
2. cortisone
3. cortisone
4. placebo
5. cortisone
6. placebo
7. placebo
8. cortisone
9. placebo
10. placebo

Negativi a GABHS

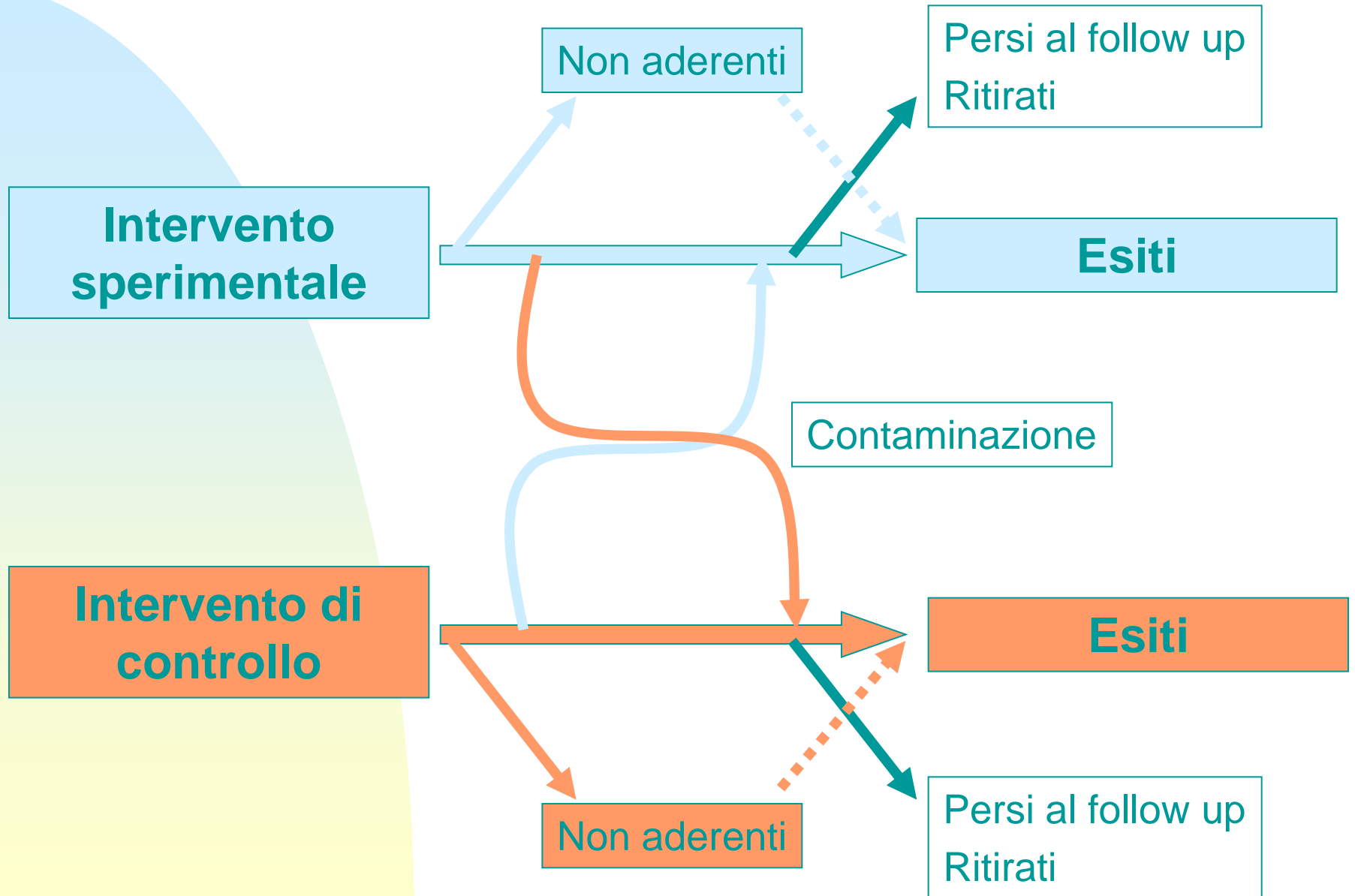
1. cortisone
2. cortisone
3. placebo
4. cortisone
5. cortisone
6. placebo
7. placebo
8. cortisone
9. placebo
10. placebo

Alla fine dello studio:

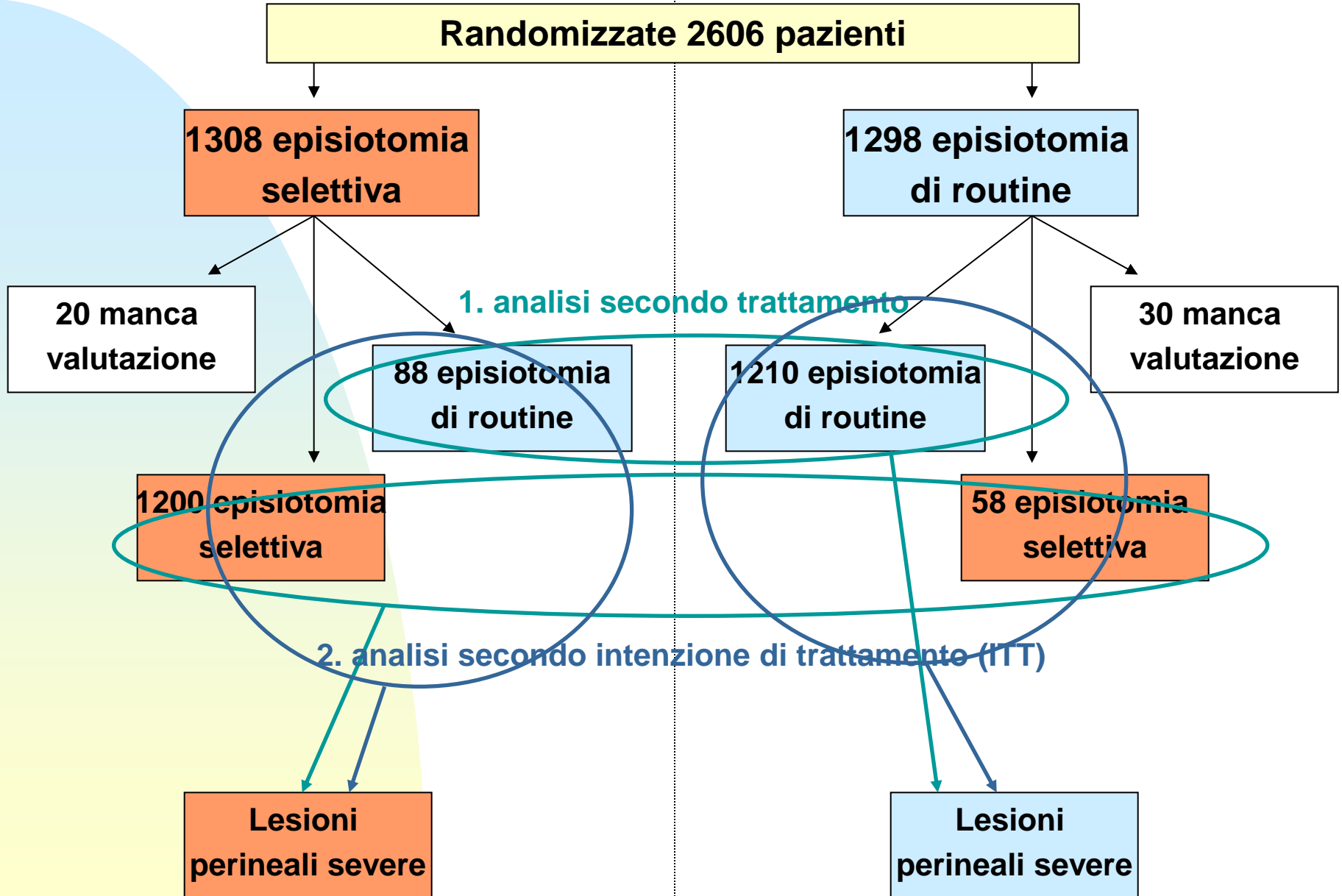
10 bambini allocati a cortisone
(5 con e 5 senza infezione da GABHS)

10 bambini allocati a placebo
(5 con e 5 senza infezione da GABHS)

Cosa vuol dire che c'è stato crossover tra i gruppi?



Come posso gestire il crossover tra gruppi?



ITT: analisi secondo randomizzazione → strategia di analisi che prevede che **tutti** i pazienti randomizzati siano analizzati nel gruppo in cui sono stati **originariamente randomizzati**

- 1) Metodo conservativo: verifica se l'effetto si mantiene nonostante la diluizione (inquinamento)
- 2) Permette di non rompere la randomizzazione
- 3) Simula quello che succede nel mondo reale

E i persi al follow up? quanti sono accettabili?

<20% (CEBM)?
<10% (Cochrane)?

I partecipanti arruolati che non hanno completato il periodo di osservazione o che sono stati esclusi dall'analisi **devono** essere descritti

→ numero **E** ragioni dei persi in ciascun gruppo

Importante valutare se ci sono sbilanciamenti tra i gruppi in studio

Se non ci sono persi al follow up la cosa dovrebbe essere riportata nel testo