

I quaderni

ORIENTAMENTI SULL'UTILIZZO DELLA RANDOMIZZAZIONE NELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA

Parere del Comitato Etico

*Componenti del Comitato Etico
di Fondazione Umberto Veronesi*

Cinzia Caporale, Presidente
Domenico De Masi
Giuseppe Ferraro
Armando Massarenti
Lucio Militerni
Telmo Pirani
Mario Pirani
Carlo Alberto Redi
Alfonso Maria Rossi Brigante
Monsignor Marcelo Sanchez Sorondo
Paola Severino Di Benedetto
Elena Tremoli

Segreteria scientifica

Annamaria Parola, Coordinatore
Marco Annoni
Virginia Sanchini

Fondazione Umberto Veronesi e il Comitato Etico
ringraziano il dottor Patrizio Pezzotti per il contributo
fornito alla trattazione del tema

La scienza è un'attività umana inclusiva, presuppone un percorso cooperativo verso una meta comune ed è nella scienza che gli ideali di libertà e pari dignità di tutti gli individui hanno sempre trovato la loro costante realizzazione. La ricerca scientifica è ricerca della verità, perseguimento di una descrizione imparziale dei fatti e luogo di dialogo con l'altro attraverso critiche e confutazioni. Ha dunque una valenza etica intrinseca e un valore sociale indiscutibile, è un bene umano fondamentale e produce costantemente altri beni umani.

In particolare, la ricerca biomedica promuove un bene umano irrinunciabile quale la salute e la vita stessa, e ha un'ispirazione propriamente umana, poiché mira alla tutela dei più deboli, le persone ammalate, contrastando talora la natura con la cultura e con la ragione diretta alla piena realizzazione umana.

L'etica ha un ruolo cruciale nella scienza e deve sempre accompagnare il percorso di ricerca piuttosto che precederlo o seguirlo, è uno strumento che un buon ricercatore usa quotidianamente.

La morale è anche l'unico raccordo tra scienziati e persone comuni, è il solo linguaggio condiviso possibile. Ci avvicina: quando si discute di valori, i ricercatori non sono più esperti di noi. Semmai, sono le nostre prime sentinelle per problemi etici emergenti e, storicamente, è proprio all'interno della comunità scientifica che si forma la consapevolezza delle implicazioni morali delle tecnologie biomediche moderne.

Promuovere la scienza, come fa mirabilmente la Fondazione Veronesi, significa proteggere l'esercizio di un diritto umano fondamentale, la libertà di perseguire la conoscenza e il progresso, ma anche più profondamente favorire lo sviluppo di condizioni di vita migliori per tutti.

Compito del Comitato Etico sarà quello di dialogare con la Fondazione e con i ricercatori, favorendo la crescita di una coscienza critica, e insieme quello di porsi responsabilmente quali garanti terzi dei cittadini rispetto alle pratiche scientifiche, guidati dai principi fondamentali condivisi a livello internazionale e tenendo nella massima considerazione le differenze culturali.

Il Comitato Etico di Fondazione Umberto Veronesi

INTRODUZIONE

Definizione

Nell'ambito della sperimentazione clinica¹, la randomizzazione consiste nella assegnazione di trattamenti terapeutici ai partecipanti operata con un metodo casuale (*random*). In presenza di un trattamento già riconosciuto come efficace dalla comunità scientifica (possibilmente quello ritenuto più efficace tra quelli già sperimentati in passato e utilizzato ordinariamente nella pratica clinica, ovvero il cosiddetto 'trattamento standard'), usualmente i partecipanti vengono assegnati in modo casuale (tirando a sorte) a due gruppi distinti: quello a cui verrà somministrato il trattamento la cui efficacia e sicurezza devono ancora essere valutate e quello a cui viene somministrato il trattamento standard. Viceversa, in assenza di un trattamento standard ritenuto efficace, l'assegnazione casuale sarà tra il nuovo trattamento da valutare e un placebo² oppure nessun trattamento. Nella gran parte dei casi, l'assegnazione casuale è 'bilanciata' e cioè ciascun paziente ha una probabilità del 50% di essere assegnato a uno dei due gruppi che si vuole porre a confronto.

Quando si afferma la randomizzazione

Ronald Aylmer Fisher³ – statistico, matematico e biologo britannico che ha fatto della statistica una scienza moderna fondando i concetti di riferimento della statistica matematica – è lo scienziato che più di ogni altro ha influito sul cambiamento estremamente significativo occorso nella prima metà del secolo scorso nel disegno delle sperimentazioni (non solo cliniche): il passaggio dal disegno sperimentale sistematico a quello randomizzato. Nel li-

bro *The Design of Experiments* (1935), egli illustra come, a suo giudizio, la randomizzazione sia uno strumento fondamentale nella conduzione di un disegno sperimentale poiché, per quanto il medico sperimentatore si sforzi di controllare le condizioni della ricerca e di valutare tutte le possibili variabili che ne potrebbero influenzare i risultati, non sarà mai possibile per lui eliminare tutte le fonti di variazione che esercitano una qualche influenza sugli esiti della ricerca stessa. La randomizzazione è appunto un modo per attenuare o eliminare, in media, gli squilibri dovuti alle variabili non controllabili dell'esperimento.

La prima volta in cui effettivamente la randomizzazione venne utilizzata in uno studio clinico sperimentale per la valutazione di efficacia di un trattamento risale al 1946: il British Medical Research Council condusse uno studio che confrontava l'effetto della Streptomina con quello di un placebo in pazienti affetti da tubercolosi. Il disegno sperimentale conteneva quattro caratteristiche che costituiscono a tutt'oggi elementi portanti della sperimentazione clinica e che nascevano dall'esigenza di garantire il massimo rigore scientifico: (1) i pazienti venivano randomizzati con modalità tali da precludere al medico sperimentatore la possibilità di essere condizionato riguardo a quale gruppo assegnare un dato paziente; (2) prima dell'inizio dello studio, particolare attenzione era riservata ai criteri di inclusione e di esclusione dei pazienti dalla sperimentazione al fine di rendere *a priori* il più possibile omogenee le caratteristiche dei partecipanti assegnati ai due gruppi; (3) notevole enfasi era posta sulla documentazione oggettiva che occorreva produrre per poter poi valutare scientificamente le risposte al trattamento; (4) un comitato etico indipendente veniva coinvolto affinché deliberasse sull'opportunità o meno di eseguire lo studio.

Un'ulteriore evoluzione nel disegno sperimentale, relativamente alla conduzione e all'analisi dei risultati delle sperimentazioni cliniche, si ebbe nel 1976 quando un gruppo di biostatistici ed epidemiologi pubblicò un lungo articolo⁴ che di fatto sanciva all'interno della comunità scientifica l'irrinunciabilità del metodo della randomizzazione negli studi clinici controllati in vista dell'eventuale approvazione di un nuovo trattamento da parte degli enti di registrazione.

Nel 1993, inoltre, un gruppo di esperti di grande prestigio tra direttori di riviste scientifiche del settore biomedico, clinici, epidemiologi e biostatistici si riunì per definire un elenco di criteri essenziali per la valutazione di uno studio clinico controllato: il *Consort Statement*⁵ che ne derivò, ribadiva ancora una volta che la randomizzazione è un elemento fondamentale della sperimentazione clinica.

Perché la randomizzazione si afferma e come viene applicata

La pratica della randomizzazione è oggi altamente diffusa al punto che una larghissima parte delle sperimentazioni cliniche la prevedono. Molteplici sono infatti le ragioni per le quali la randomizzazione costituisce un 'golden standard'.

Sostanzialmente, la randomizzazione aumenta la probabilità che altre variabili, oltre a quella rappresentata dalla somministrazione o meno di un dato nuovo trattamento, si distribuiscono in maniera uniforme nei due gruppi posti a confronto: quello che assume il trattamento sperimentale e quello di controllo. In questo modo, le differenze eventualmente osservate tra i due gruppi in termini di salute e di miglioramento della qualità della vita potranno essere

attribuite al trattamento di cui si stanno misurando sicurezza ed efficacia essendo escluse, grazie alla randomizzazione, le differenze dovute al caso. Il bilanciamento assicurato dalla randomizzazione sulla distribuzione delle variabili non previste dallo studio che tuttavia possono influenzarne i risultati ha anche l'ulteriore pregio di consentire che il campione abbia la dimensione minima ai fini della valutazione dell'eventuale efficacia di un nuovo trattamento. Sarà cioè coinvolto il numero minimo possibile di pazienti necessario a produrre risultati attendibili scientificamente.

La randomizzazione può essere applicata secondo diverse modalità. Il metodo più rigoroso implica l'applicazione di protocolli stringenti in cui lo sperimentatore non può in alcun modo prevedere o predeterminare il trattamento assegnato a ciascun paziente (si utilizzano ad esempio una serie numerata di buste chiuse, oppure l'attribuzione telefonica da un ufficio centrale indipendente dalla sede di sperimentazione, o ancora l'uso di apposite tavole di numeri casuali etc.). Si parla invece di 'quasi-randomizzazione' quando il metodo applicato non garantisce una casualità assoluta e non può quindi essere esclusa un'eventuale interferenza dello sperimentatore (ad esempio, quando l'attribuzione si effettua alternando i pazienti, oppure basandosi sulla data di nascita o sul numero di cartella clinica).

Si sono inoltre andati sviluppando nuovi approcci metodologicamente sofisticati che, nel pieno rispetto del rigore biostatistico e senza rinnegare il metodo della randomizzazione in sé, utilizzano schemi completamente nuovi, ad esempio riducendo il numero di pazienti che non sono trattati col farmaco attivo a seconda dei risultati positivi che via via si ottengono.

Lo studio clinico controllato randomizzato è di tipo prospettico⁶: ciò vuol dire che la sperimentazione viene condotta parallelamente nei due gruppi e i risultati ottenuti vengono analizzati alla fine dello studio. Molto spesso, ove possibile, né lo sperimentatore né i soggetti coinvolti sono a conoscenza del trattamento assegnato (entrambi sono cioè in 'cieco', da cui il termine 'doppio cieco') per ridurre la probabilità che ne siano influenzati. I pazienti potrebbero infatti comportarsi in maniera diversa sapendo a quale gruppo sono stati assegnati e gli stessi operatori sanitari potrebbero valutare diversamente l'evoluzione delle loro condizioni a seconda dell'opinione che si sono formati sullo studio (ad esempio, potrebbero valutare in senso eccessivamente migliorativo l'evoluzione delle condizioni del paziente qualora avessero forti aspettative positive nei confronti del nuovo trattamento).

PROFILI BIOETICI

A fronte di indubbi benefici sociali, la metodologia della sperimentazione clinica⁷ basata sulla randomizzazione presenta alcuni profili etici particolarmente delicati relativamente alla libertà e ai diritti primari degli individui. Nello specifico, il Comitato ne sottolinea quattro:

1) al fine di verificare l'efficacia di un nuovo trattamento, il paziente incluso nel gruppo di controllo viene inteso come un mero mezzo per il raggiungimento di un obiettivo conoscitivo, e non invece anche come un fine in sé dell'intervento medico;

2) quando la sperimentazione prevede una conduzione in 'doppio cieco', una condizione intrinseca e inevitabile, pena la sua inefficacia, è che non vi sia consenso informato specifico su quale trattamento venga effettivamente somministrato al paziente. L'unico consenso informato realmente espresso dal paziente riguarda solo la sua partecipazione 'al buio' alla sperimentazione. Di norma, quindi, sia i medici sperimentatori sia i pazienti coinvolti nei due gruppi sono posti in un'omogenea e concreta condizione di mancanza di informazione: vi è cioè una sospensione almeno parziale della rilevanza del consenso informato;

3) il risultato della procedura si traduce in una discriminazione oggettiva del gruppo di controllo, sottoposto intenzionalmente a cure talora non aggiornate o potenzialmente di efficacia inferiore o di inferiore impatto sulla qualità della vita del paziente, e dunque a un potenziale danno differenziale rispetto ai pazienti trattati con metodiche o sostanze innovative;

10

4) il caso precedente è aggravato dal fatto che le regolamentazioni, la complessità dell'iter autorizzativo con gli inevitabili ritardi, la durata in sé degli studi e altri elementi contingenti rendono sempre più spesso obsolete le 'nuove' cure potenziali che sono allo studio prima ancora che la sperimentazione clinica che le riguarda sia conclusa e i risultati acquisiti. In molti casi e particolarmente in alcuni settori della medicina saranno cioè allo studio ulteriori nuove cure sperimentali prima che le evidenze scientifiche relative alla sperimentazione clinica precedente – ancora in svolgimento – siano state consolidate, i dati pubblicati e la cura resa disponibile ai sistemi sanitari o commercializzata. Ciò produce evidentemente un grave inasprimento degli effetti discriminatori sui pazienti che sono stati randomizzati nel gruppo di controllo.

A fronte di queste argomentazioni si può osservare che:

a) la procedura prevede l'ottenimento di un bene oggettivo (cioè la verifica sperimentale dell'efficacia di una nuova terapia, che potrà in futuro essere offerta a tutti i malati con grandi benefici diffusi), dunque in chiave strumentalista la provvisoria condizione di mero mezzo e non anche di fine in cui vengono a trovarsi i pazienti del gruppo di controllo è subordinata a un bene maggiore che peraltro potrà potenzialmente riguardare anche loro;

b) anche se spesso sembra lampante che la nuova cura risulterà migliore sul piano terapeutico o della qualità della vita, il paziente è in ogni caso sottoposto a una terapia validata e la rinuncia al consenso informato specifico (ovvero al consenso circa l'appartenenza o meno al gruppo di controllo) è indispensabile per raggiungere il bene maggiore collettivo; peraltro, la casualità dell'assegnazione

11

ai due gruppi è garanzia della correttezza della sperimentazione (non vi sono, cioè, o almeno non vi dovrebbero essere privilegi arbitrari o deliberatamente discriminatori sui singoli individui);

c) le nuove cure offrono evidenti opportunità (già riscontrate in laboratorio nelle fasi precedenti del trial) ma anche rischi potenziali ignoti dovuti alla loro novità, il che espone pure il gruppo dei pazienti trattati con il farmaco sperimentale a essere intesi ugualmente come mezzo per il raggiungimento di un obiettivo superiore (nel caso ad esempio di una tossicità imprevista o di influenze multifattoriali non incluse nel modello).

Queste contro-argomentazioni ispirate a un'etica pragmatica si scontrano tuttavia a loro volta con alcuni principi etici ai quali il Comitato reputa che difficilmente si possa rinunciare.

È infatti pur vero che i pazienti del gruppo di controllo ricevono un trattamento comunque già validato in letteratura scientifica e normalmente applicato fino a quella generazione di malati, ma ciò che conta sul piano morale è sapere quali siano le possibilità reali di cura per una data malattia in un dato concreto momento: se il gruppo di controllo è esposto a un trattamento con ogni probabilità inferiore a quello dell'altro gruppo (trattamento sperimentale che diventerà auspicabilmente la cura alla generazione successiva), ciò comporta una palese e innegabile discriminazione differenziale. Il numero dei decessi nell'uno e nell'altro caso, avvenuti durante la sperimentazione (nel passaggio da una generazione di pazienti alla successiva), evidenzia drammaticamente il differenziale probabilistico.

Inoltre, anche se il gruppo di controllo non fosse composto da pazienti nuovi, ma da pazienti già trattati in passato con il metodo antecedente, la discriminazione sarebbe sì meno evidente ai blocchi di partenza della randomizzazione (dato che il gruppo di controllo continua a essere curato "come se" la nuova terapia non esistesse), e tuttavia essa permarrrebbe in linea di principio, dato che anche i pazienti già trattati in passato o già in cura al momento iniziale della sperimentazione hanno il diritto di usufruire di una nuova terapia promettente, che si ritiene con buone ragioni scientifiche diverrà più efficace al momento in cui i risultati saranno resi disponibili e la nuova terapia largamente applicata.

CONCLUSIONI E RACCOMANDAZIONI

Lo scopo principale delle ricerche cliniche controllate è il beneficio sociale che ne deriva in quanto assicura una ricerca scientifica di qualità con un alto livello di evidenze. Tuttavia, occorre tenere a mente che nessuna persona in sé può essere considerata un mero strumento per il conseguimento di scopi o beni altrui.

Il Comitato reputa che le criticità bioetiche insite nel metodo della randomizzazione in campo clinico confliggano significativamente con la sua indubbia utilità nell'attuale sistema di verifica sperimentale che ha prodotto importanti e numerosi risultati terapeutici. Se da un lato non si può ignorare che la solidità scientifica di un processo sperimentale è il primo dei criteri etici, dall'altro la riflessione bioetica non può trascurare o liquidare la controversia morale che emerge da alcuni metodi sperimentali largamente in uso. Anche la sola promozione della consapevolezza che questi problemi esistono e che occorra dibatterli e tentare di individuare possibili soluzioni almeno parziali, costituisce un obiettivo con profonda valenza etica che il Comitato intende perseguire ponendolo all'attenzione della comunità dei medici sperimentatori e dell'opinione pubblica.

Al fine di contribuire alla discussione, alla luce delle valutazioni espresse nel Parere, il Comitato suggerisce le seguenti linee di riflessione per tutti gli operatori interessati, da intendersi come suggerimenti tecnico-scientifici di mitigazione dell'impatto etico delle tecniche di randomizzazione:

14

1) Maggiore e migliore utilizzo delle banche dati

Implementare l'interoperabilità e promuovere a livello nazionale e internazionale l'utilizzo delle banche dati in campo medico e della bioinformatica per analizzare quantità elevate di dati relativi ai pazienti (dati sperimentali, epidemiologici, serie storiche, etc.) in tempi notevolmente più ridotti e con l'enorme potenza di calcolo che l'era dei Big Data assicura anche al settore biomedico. Ciò al fine di rafforzare e velocizzare gli studi preliminari e gli studi pilota, e al fine di progettare disegni sperimentali con gruppi di controllo più mirati (per dimensioni del campione e per caratteristiche) che subiscano il minor danno differenziale possibile.

2) Tempestività nell'interruzione degli studi clinici randomizzati

Interruzione immediata e il più precocemente possibile della sperimentazione clinica randomizzata non appena la nuova terapia allo studio esprima un differenziale positivo accertato di efficacia oppure, a parità di efficacia, di miglioramento della qualità della vita dei pazienti, o eventualmente interruzione per tappe progressive nel corso della sperimentazione. Ciò implica interventi sui protocolli di ricerca e sulla governance dei processi di controllo nonché l'immissione rapida della nuova cura nel gruppo di controllo e in tutti i pazienti.

3) Ricerca e formulazione di modelli biostatistici innovativi

Promuovere la ricerca mirata alla formulazione di modelli biostatistici sofisticati e innovativi che consentano il superamento, ogni volta che ciò sia possibile, delle tecniche di randomizzazione o di minimizzarne l'impatto senza modificare l'attendibilità dei risultati o riducendola in modo clinicamente non significativo.

15

Tra questi modelli sperimentali, vanno inclusi i metodi di randomizzazione basati sulla preferenza del paziente che prevedono almeno un gruppo sperimentale in cui ai partecipanti sia permesso scegliere a quale trattamento sottoporsi tra le varie opzioni possibili, oppure, in alternativa, che sia previsto che i partecipanti siano informati a quale gruppo sono stati assegnati dando loro la possibilità di chiedere di cambiarlo.

Di fronte alla compresenza di possibilità di maggiore efficacia, da un lato, e di rischi, dall'altro, nella fase di somministrazione di un farmaco sperimentale, dovrebbe infatti essere riconosciuto a tutti i pazienti il diritto di scegliere a quale tipo di 'rischio' sottoporsi: se a quello di affrontare l'incertezza insita nel nuovo trattamento o a quello di privarsi delle nuove opportunità offerte dal trattamento sperimentale, molto spesso migliore di quello standard (che comunque, anch'esso, comporta dei rischi). Questo diritto di scelta discende dalla inalienabile libertà di cura dell'individuo e va inteso come diritto ad assumersi un rischio in modo informato e consapevole.

Un ulteriore approccio – da porre alla discussione degli esperti – che consentirebbe in molti casi una riduzione del ricorso alla randomizzazione, comporta una revisione del valore di significatività statistica da considerarsi clinicamente accettabile. La prassi attuale, frutto di un atteggiamento forse poco riflessivo, prevede che per definire la numerosità di un campione in uno studio randomizzato, la significatività statistica sia fissata al 95%. Ovvero, che per dire che un trattamento è migliore di un altro, il margine di errore non debba superare un valore del 5%. Tuttavia, occorre riflettere sul fatto che si potrebbe considerare clinicamente accettabile un margine di errore superiore, ad esempio del 10%, come

peraltro già descritto in alcuni studi clinici pubblicati in letteratura scientifica. Ai fini di una valutazione scientifica trasparente, si potrebbe anche immaginare di definire gli studi in base al margine maggiore o minore di errore come studi rispettivamente “significativi” e “molto significativi”: questo approccio consentirebbe infatti intrinsecamente di diminuire il campione di pazienti arruolati e il ricorso alle tecniche di randomizzazione.

4) Migliorare la comunicazione al paziente

Migliorare in ogni aspetto la comunicazione al paziente, adeguandola il più possibile alle sue competenze linguistiche, sia nella fase di acquisizione del consenso che in generale, attraverso opportune campagne di informazione sulla sperimentazione clinica, compreso il metodo di randomizzazione e il concetto di placebo. Spesso infatti i pazienti mostrano difficoltà nel comprendere le innumerevoli informazioni che vengono loro fornite nel momento dell'acquisizione del consenso e questo è particolarmente vero nel caso di concetti astratti quali quello di randomizzazione. Va osservato che particolarmente quando questa venga applicata potrebbero insorgere nel paziente aspettative esorbitanti riguardo ai benefici per la propria salute derivanti dalla partecipazione allo studio o viceversa timori di emarginazione o di abbandono terapeutico che vanno presi in considerazione attraverso forme di counselling e di supporto psicologico adeguate. Rendere realistiche le aspettative del paziente significa tutelarne autonomia e dignità. Parimenti, ai pazienti deve essere data tutta l'informazione di cui necessitano al fine di garantire l'espressione dei loro valori (e di conseguenza della loro autonomia) anche se questo può comportare come conseguenza un temporaneo disagio psicologico del paziente o ridurre il numero di arruolamenti nella sperimentazione.

5) Vigilare sulle potenziali discriminazioni

Garantire l'accesso più ampio possibile alle cure, per evitare che si formino 'gruppi di controllo' non formalizzati ma socialmente e geograficamente determinati, dovuti alle iniquità sociali nelle condizioni di accesso a cure innovative e costose.

6) Evitare il ricorso al placebo

Tali soluzioni di riduzione dell'impatto (con carattere progressivo) sono a maggior ragione applicabili al caso, più radicale, della randomizzazione con gruppo di controllo non sottoposto ad alcuna terapia bensì a placebo. Qui è auspicabile che grazie agli sviluppi della ricerca biostatistica, a parità di affidabilità nella verifica di efficacia del nuovo trattamento e con l'eccezione dei casi in cui non vi sia realmente alcuna terapia efficace nota, la randomizzazione con placebo sia il più possibile sostituita con la randomizzazione del tipo 'terapia convenzionale VS terapia sperimentale'.

Comitato Etico di Fondazione Umberto Veronesi
Gennaio 2014

Note al testo

¹ Il professor Umberto Veronesi ha proposto al Comitato di elaborare un Parere su questa materia nella riunione plenaria del 7 maggio 2013. Il presidente Giuliano Amato ha quindi costituito un gruppo di lavoro di cui hanno fatto parte i componenti del Comitato Cinzia Caporale, Telmo Pievani ed Elena Tremoli. Ha inoltre partecipato all'elaborazione del Parere Patrizio Pezzotti, esperto in biostatistica. Il Parere è stato ampiamente discusso dal Comitato nel corso delle riunioni plenarie del 3 luglio e del 22 ottobre 2013 ed è stato definitivamente approvato il 10 gennaio 2014.

² *Placebo*: sostanza innocua o qualsiasi altra terapia o provvedimento non farmacologico (come, ad esempio, un atto chirurgico) che, pur privo di efficacia terapeutica specifica, sia deliberatamente somministrato alla persona/paziente facendole credere che si tratti di un trattamento necessario.

³ 1890–1962.

⁴ Peto et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. Introduction and design. *Br J Cancer*. 1976 Dec; 34(6):585-612.

⁵ Poi revisionato nel 2010 (<http://www.consort-statement.org>).

⁶ Uno studio *prospettico* è uno studio al cui inizio si raccolgono i dati riferiti a quel momento specifico per poi monitorarne l'evoluzione nel tempo.

⁷ Per gli scopi di questo Parere, la *sperimentazione clinica* si riferisce alla sperimentazione condotta su esseri umani.

