

# La statistica negli studi clinici: distorsione (bias)

## Introduzione

I metodi statistici forniscono un resoconto formale delle cause della variabilità nelle risposte dei pazienti al trattamento. L'uso di dati statistici consente ai ricercatori clinici di sviluppare deduzioni ragionevoli e accurate dalle informazioni ottenute e assumere decisioni affidabili in presenza d'incertezza. Nella ricerca medica, la statistica è fondamentale per prevenire errori e distorsioni. Il presente articolo si occupa del concetto di distorsione negli studi clinici.

## Che cos'è la distorsione (bias)?

La distorsione o bias è una modifica, intenzionale o non intenzionale, del disegno e/o della conduzione di uno studio clinico e dell'analisi e della valutazione dei dati, in grado di incidere sui risultati.

La distorsione può incidere sui risultati di uno studio clinico e renderli inattendibili.

Può verificarsi in ogni fase della ricerca, ad esempio durante il disegno dello studio clinico, in occasione della raccolta dei dati oppure al momento della loro analisi o pubblicazione.

Tipi comuni di distorsione statistica includono:

- Distorsione di selezione
- Distorsione di misurazione (può trattarsi sia della raccolta delle misurazioni sia della loro analisi e interpretazione)

- Distorsione da pubblicazione.

## **Distorsione di selezione (durante l'arruolamento dei pazienti)**

Se i pazienti vengono selezionati in modo diverso secondo la loro età o stato di salute, i risultati del trattamento potrebbero essere più pronunciati nel gruppo di pazienti più giovani e generalmente in condizioni di salute migliori. Di conseguenza, eventuali differenze nei risultati tra i due gruppi di trattamento non possono essere più attribuite solamente alla terapia ricevuta.

## **Prevenzione della distorsione di selezione durante l'arruolamento dei pazienti**

La suddivisione casuale (randomizzazione) dei partecipanti ha come obiettivo di garantire che due o più gruppi di trattamento (bracci del trattamento) siano comparabili sia riguardo ai fattori noti che a quelli sconosciuti, specialmente nel caso di un numero elevato di pazienti.

Ciò può essere fatto distribuendo i pazienti nei bracci del trattamento utilizzando tecniche di assegnazione casuale.

Una randomizzazione dei pazienti ben eseguita consentirà ai ricercatori di valutare che gli effetti del trattamento osservato (tasso di risposta, sopravvivenza ecc.) siano veramente causati dal trattamento e non da altri fattori (fattori confondenti).

## **Distorsione di selezione (al**

## **momento dell'analisi)**

Nel corso di uno studio clinico possono verificarsi alcuni problemi abituali relativi all'aderenza (compliance) del paziente al protocollo (metodologia dello studio clinico) e al programma di trattamento descritto. Ad esempio:

- il trattamento può essere stato interrotto o modificato ma non secondo le regole specificate nel protocollo;
- le valutazioni della malattia possono essere state ritardate o non eseguite affatto;
- un paziente può decidere di interrompere la sua partecipazione allo studio clinico;
- i pazienti possono risultare non idonei dopo la randomizzazione.

Prendiamo in considerazione l'ambiente di uno studio clinico che confronta un nuovo trattamento sperimentale alla terapia standard. In questo studio clinico, i pazienti che assumono il trattamento sperimentale sono troppo malati per recarsi alla visita successiva nei tempi programmati. Un possibile approccio sarebbe includere nell'analisi dei risultati solo i pazienti che hanno completato i controlli successivi (detti di follow-up), in modo da escludere dall'analisi quei pazienti che non erano stati in grado di portare a termine tutte le visite. In questo modo, tuttavia, sarà selezionato un gruppo di pazienti che, per definizione, presenterà un'immagine falsamente positiva del trattamento in corso di valutazione.

## **Prevenzione della distorsione al momento dell'analisi**

Un modo per evitare tale distorsione è l'inclusione di tutti i pazienti randomizzati nell'analisi indipendentemente se ricevano il trattamento o meno, vale a dire "una volta randomizzati, sempre analizzati". Si tratta di un concetto statistico chiamato analisi per intenzione di trattamento

(ITT, intent-to-treat).

Le analisi ITT conservano l'equilibrio delle caratteristiche di partenza dei pazienti tra i diversi bracci del trattamento ottenuti dalla randomizzazione: i dati forniti dall'analisi ITT sono considerati perciò più rappresentativi della situazione nella vita reale.

## **Distorsione di misurazione (durante la raccolta dei dati)**

Le distorsioni di misurazione possono verificarsi quando gli strumenti, le operazioni o i sistemi di registrazione dei dati sono difettosi. Magari uno strumento non è tarato correttamente o forse il programma di visite in ospedale non registra correttamente gli eventi che non potrebbero essere osservati mediante altri mezzi.

## **Prevenzione della distorsione di misurazione (durante la raccolta dei dati)**

Per esempio, se si sta studiando un farmaco che potrebbe causare periodicamente febbre alta (indice di danni al fegato), ciò può essere rilevato solo se la frequenza di visite ospedaliere registra il verificarsi della febbre. I ricercatori devono quindi accertarsi che un programma di visite adeguato tenga conto di questo e possa così ridurre la distorsione delle misurazioni.

I ricercatori devono anche assicurarsi che tutte le apparecchiature che vengono utilizzate siano tarate in modo che registrino risultati precisi (buona prassi di laboratorio (GLP, Good Laboratory Practice)), ad esempio il termometro deve registrare la temperatura corretta.

## Mascheramento

È possibile inoltre prevenire la distorsione di misurazione tramite un processo chiamato mascheramento. Il mascheramento si verifica quando un trattamento programmato è sconosciuto ai pazienti e/o agli sperimentatori. Negli studi clinici in doppio cieco né i pazienti né gli sperimentatori sanno a chi è stato assegnato il trattamento. Si ritiene che gli studi clinici in doppio cieco producano risultati oggettivi, dato che le aspettative del medico e dei partecipanti non incidono sul risultato. Negli studi clinici in triplo cieco né i pazienti né gli sperimentatori né gli analisti sanno chi ha ricevuto il trattamento.

Il mascheramento è particolarmente importante quando l'esito dello studio clinico è soggettivo, come la riduzione del dolore o quando un trattamento sperimentale viene confrontato con un placebo. In ogni caso, mentre uno studio clinico randomizzato in doppio cieco viene considerato lo standard di riferimento per gli studi clinici, il mascheramento non sempre può essere praticabile:

- I trattamenti possono causare specifici eventi avversi che li rendono facili da identificare
- I trattamenti possono richiedere differenti procedure per la somministrazione o diversi programmi terapeutici.

## Distorsione di misurazione (durante l'analisi dei dati)

In uno studio clinico, è possibile individuare sottogruppi di pazienti che rispondono meglio al trattamento. Se i sottogruppi sono identificati e utilizzati per l'analisi *dopo* che i dati sono stati raccolti, la distorsione è quasi inevitabile. Le analisi di sottogruppo comportano la suddivisione dei partecipanti allo studio clinico in sottogruppi. A tal fine ci si può basare sui seguenti

elementi:

- Caratteristiche demografiche (ad esempio, sesso, età)
- Caratteristiche iniziali (ad esempio, uno specifico profilo genomico)
- Utilizzo di qualsiasi altra terapia in parallelo.

## **Distorsione da pubblicazione.**

Distorsione da pubblicazione significa che i risultati positivi provenienti dalla ricerca hanno una maggiore probabilità di essere pubblicati rispetto a quelli negativi. La distorsione da pubblicazione è dannosa poiché impedisce l'accesso ai risultati negativi di una ricerca o, in altre parole, i ricercatori che stanno programmando una nuova sperimentazione potrebbero essere fuorviati dalle informazioni a disposizione nei risultati pubblicati. I risultati negativi possono fornire informazioni circa la mancanza di efficacia di un trattamento e l'assenza di motivazioni per procedere con sviluppi ulteriori. In parole semplici, se venisse pubblicato un numero maggiore di risultati negativi, ciò potrebbe impedire che i ricercatori facciano gli stessi errori. La distorsione da pubblicazione funziona in due modi: i ricercatori possono essere restii a presentare risultati negativi per la pubblicazione; gli editori, le riviste e i revisori di articoli inoltre possono rifiutare la pubblicazione di risultati negativi. .

## **Prevenzione della distorsione da pubblicazione**

Sono in corso iniziative per ridurre la distorsione da pubblicazione. Una di esse prevede d'incentivare la registrazione degli studi clinici sui farmaci prima dell'applicazione. Ad esempio, il Comitato internazionale degli editori delle riviste mediche (ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors) non pubblicherà studi

clinici non riportati su registri pubblici come il Registro europeo delle sperimentazioni cliniche (<https://www.clinicaltrialsregister.eu>) e [clinicaltrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov) degli Stati Uniti. Grazie a tali registri, i ricercatori e i pazienti sanno quali sono gli studi clinici esistenti, anche se i loro risultati non sono stati mai pubblicati, e possono contattare lo sponsor o gli sperimentatori al fine ottenere l'accesso ai risultati.

A2-4.33.2-V1.2