

Editorials Improving the quality of psychiatric clinical trials

Editoriali Migliorare la qualità dei trial clinici in psichiatria

MICHELE TANSELLA, Editor

A key issue in the modern evaluation of psychiatric treatments is the improvement of the quality of information provided by clinical trials. The methodology of clinical trials for the evaluation of treatments in medicine dates back to the end of the 1940's (only a bit less than 60 years ago) and is considered to be mainly due to Sir Bradford Hill and to his work with the Medical Research Council (MRC) in UK. The first randomised clinical trials (RCTs) in psychiatry were published in the mid 1950's, again in UK, and RCT has been considered since that time the most robust method for accepting or rejecting hypotheses about whether a treatment can be considered effective and safe, and therefore useful in clinical practice.

Where are we now, and why does the quality of psychiatric clinical trials need to improve? In the first Editorial of this issue of EPS Rebecca Walwyn and Simon Wessely review the objections raised to psychiatric trials and consider how the situation might be improved. They conclude that, 60 years after Bradford Hill, even if the RCT remains the essential method for the evaluation of the effectiveness of treatments, psychiatric and non-psychiatric, in the future we will need more large, more simple and more realistic RCTs, to detect smaller, but still clinically important treatment effects.

In the second Editorial John Geddes discusses how RCTs have contributed to improve our understanding of the effects of psychotropic drug treatments. Many of these efficacy trials may be defined as "commercial". Their main aim is in fact to provide information on the efficacy and safety of new (it would be better to say

Un aspetto chiave della moderna valutazione dei trattamenti in psichiatria è il miglioramento della qualità delle informazioni fornite dai trial clinici. La metodologia di questi trial per la valutazione dei trattamenti in medicina risale al 1940 (vale a dire solo ad un po' più di 60 anni fa). Si ritiene essa sia dovuta essenzialmente a Sir Bradford Hill ed al lavoro da lui svolto al *Medical Research Council* (MRC) nel Regno Unito. In psichiatria i primi studi clinici randomizzati (SCR) sono stati pubblicati a metà degli anni '50, sempre nel Regno Unito, e da allora lo SCR è considerato il metodo più robusto per accettare o rifiutare ipotesi sulla efficacia e sulla sicurezza di un trattamento, quindi sulla sua utilità nella pratica clinica.

A che punto siamo oggi e perché è necessario migliorare la qualità degli studi clinici controllati in psichiatria? Nel primo Editoriale di questo numero Rebecca Walwyn e Simon Wessely fanno una revisione delle critiche che è possibile fare agli SCR ed aggiungono alcune considerazioni sul modo di migliorare la situazione. Essi concludono che, 60 anni dopo Bradford Hill, anche se gli SCR rimangono il metodo essenziale per la valutazione dell'efficacia dei trattamenti, sia in psichiatria sia fuori della psichiatria, noi abbiamo bisogno, per il futuro, di SCR più grandi, più semplici e più realistici. Ciò allo scopo di poter mettere in evidenza anche piccoli, ma al tempo stesso clinicamente importanti, effetti dei trattamenti.

Nel secondo Editoriale John Geddes ci ricorda come gli SCR abbiano contribuito a migliorare le nostre conoscenze sugli effetti dei trattamenti psicofarmacologici. Molti di questi *efficacy trial* possono tuttavia essere definiti "commerciali". Il loro scopo principale è, infatti, quello di fornire informazioni sulla efficacia e sulla sicu-

recently synthesised) psychotropic drugs, tested in experimental clinical conditions. John Geddes gives relevant examples concerning atypical antipsychotics, anticholinesterase inhibitors and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). He reminds us how expensive are these experiments and says: "Pharmaceutical companies are under pressure to do everything they can to design the trial to show their product in the optimal light and to ensure that any positive results have maximum impact, leading to as rapid uptake of the new drug as possible follow market authorisation". We can see that the outputs of this kind of commercial RCTs are accumulating in the scientific literature at an increasing speed.

Are these outputs useful for clinical decision making? Geddes' reply is negative. For these decisions we need large, simple randomised trials, able to estimate effectiveness and safety of most commonly used drugs in real life situations, maximising at the same time internal validity and avoiding biases. Large simple trials, already often used in cardiovascular and cancer clinical research, are only beginning to be of interest in psychiatry. We need to speed up.

Scott Stroup, in the third Editorial, provides a useful description of "practical trials", with particular reference to schizophrenia. He compares the design of these trials with that of efficacy trials and of large simple trials, the main differences between the latter and the practical trials being the inclusion (in practical trials) of primary outcome measures (clinical important and discrete) as well as of multiple other outcomes, including safety, costs, quality of life, social and vocational functioning. A description of the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Schizophrenia trial illustrates this point.

These three Editorials, taken together, may well allow some general consideration. While we need to increase the number of effectiveness trials (conducted in normal clinical settings) in mental health, to test the usefulness of various kinds of interventions and treatments, including drugs, we cannot ignore that the scene is dominated by drug trials and, in particular, by "commercial" drug trials. I agree with Geddes who calls them commercial, when they simply prove "intrinsic" efficacy and safety (assessed through a comparison with placebo) or aim to demonstrate that the new drug is non-inferior to a known active drug. Comparisons made using these criteria are in line with the commercial goal of

rezza di psicofarmaci nuovi (meglio sarebbe dire di recenti sintesi), testati in condizioni cliniche sperimentali. John Geddes ci fornisce alcuni esempi al riguardo, relativi agli antipsicotici atipici, agli inibitori dell'anticholinesterasi, ed agli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI). Egli ricorda quanto costosi siano questi esperimenti e dice: "Le aziende farmaceutiche sono sotto pressione e fanno tutto il possibile per disegnare trial che mettano i loro prodotti nella migliore luce possibile e per assicurare che tutti i risultati positivi abbiano il massimo impatto, portando all'uptake più rapido possibile del nuovo farmaco, subito dopo la sua introduzione sul mercato". Possiamo tutti vedere che i risultati di questi SCR commerciali si vanno accumulando nella letteratura scientifica a velocità crescente.

Sono questi risultati utile per prendere decisioni cliniche? La risposta di Geddes è negativa. Per prendere quelle decisioni abbiamo bisogno di grossi trial randomizzati (che reclutino molti pazienti) che siano al tempo stessi semplici, in grado di valutare l'efficacia pratica (*effectiveness*) e la sicurezza dei farmaci più comunemente usati, in condizioni cliniche "normali", garantendo al massimo la validità interna ed evitando ogni forma di distorsione. I grandi studi controllati semplificati, utilizzati nella ricerca cardiovascolare e nella ricerca sul cancro, cominciano solo ora a destare qualche interesse in psichiatria. È necessario accelerare le cose.

Scott Stroup, nel terzo Editoriale, fornisce un'utile descrizione dei trial pragmatici, con riferimento particolare alla schizofrenia. Egli confronta il disegno sperimentale di questi trial con quello degli "efficacy trials" e dei "large simple trials", essendo la differenza principale tra questi ultimi ed i trial pragmatici la inclusione (nei trial pragmatici) sia di misure di esito primarie (di particolare importanza clinica, ovviamente) sia di altre misure di esito, come la sicurezza, i costi, la qualità della vita, il funzionamento sociale e lavorativo. Una descrizione del trial sulla schizofrenia denominato CATIE (*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness*) fornisce un esempio di questo approccio.

Questi tre Editoriali, considerati insieme, consentono di fare alcune considerazioni generali. Nel settore della salute mentale, per testare l'utilità di vari tipi di interventi, compresi i farmaci, abbiamo bisogno di più studi clinici sull'efficacia valutata in condizioni di routine, vale a dire in setting clinici ordinari (*effectiveness trials*). Non possiamo tuttavia ignorare che la scena è attualmente dominata dai trial farmacologici ed in particolare da trial far-

assuring access to the market of several, similar products, more than providing public-health relevant answers. What we need to know is: how shall the clinician select, for each particular patient, the best available treatment? The evidence available in the literature, while more than abundant, at least as far as drugs are concerned, does not provides enough data to reply to that specific and important question. We need to fill the gap between what is useful to know for improving our clinical practice and what is actually published.

macologici “commerciali”. Sono infatti d’accordo con Geddes nel chiamarli commerciali, quando essi si limitano a documentare l’efficacia “intrinseca” e la sicurezza (testate con confronto con placebo) o quando il loro scopo è semplicemente quello di documentare una non-inferiorità rispetto ad un controllo attivo (un farmaco noto). Questo tipo di confronti sono infatti funzionali più al raggiungimento di un obiettivo appunto “commerciale”, quello cioè di garantire l’accesso multiplo al mercato da parte di vari, simili prodotti, che a fornire risposte importanti dal punto di vista della salute pubblica. Ciò che ci serve sapere è: come il clinico deve utilizzare le conoscenze esistenti per scegliere, per quel paziente, il migliore trattamento? Le evidenze disponibili in letteratura sono, da un parte più che abbondanti (almeno per quanto riguarda i farmaci), dall’altro non sufficienti a fornire risposta a quella specifica ed importante domanda. Abbiamo bisogno, quindi, di colmare il divario tra quello che serve sapere e quello che viene pubblicato.