Interruzione precoce di trial in oncologia: per i pazienti o per le industrie?

Data 10 gennaio 2009
Categoria professione

I risultati di RCT interrotti in anticipo devono essere considerati con scetticismo e richiedono ulteriori conferme.

Lo scopo di questo studio è valutare l'uso di analisi ad interim negli studi clinici randomizzati e controllati (RCT) su farmaci antitumorali, focalizzando l'attenzione ai trial interrotti precocemente per i benefici. Le analisi ad interim sottolineano il dilemma etico di salvaguardare gli interessi dei pazienti arruolati e di proteggere la società da eccessivi proclami di benefici del trattamento.
Attraverso MEDLINE sono state selezionate le pubblicazioni in lingua inglese di trial clinici riguardanti farmaci antitumorali, contenenti le parole "interim" e "analysis", pubblicate tra gennaio 1997 e ottobre 2007; complessivamente sono stati trovati 231 articoli. Gli autori hanno condotto un'ulteriore ricerca di articoli pubblicati tra ottobre 2006 e ottobre 2007 sulle tre riviste maggiormente segnalate dalla ricerca su MEDLINE (Lancet, New England Journal of Medicine, Journal of Clinical Oncology), con selezione di altri 2 lavori.
Sulla base dell'abstract, dei 233 articoli selezionati, 140 sono stati esclusi; i principali criteri di esclusione sono stati: studi di fase I, studi su fattori di crescita o basati su chirurgia e radioterapia, studi che confrontavano differenti dosi o schemi di somministrazione dello stesso farmaco o riguardanti terapie palliative o di supporto, protocolli di studio.
Dei 93 rimasti, 65 sono stati ulteriormente esclusi per i seguenti motivi: 4 trial sono stati interrotti a causa della tossicità dopo un'analisi ad interim e 28 per la mancanza di efficacia, mentre 33 erano ancora in corso. Dei 28 articoli che rispondevano ai criteri di inclusione (studi interrotti precocemente per i benefici), uno non è stato reperito e in due casi lo stesso studio è stato pubblicato su due differenti riviste, per cui è stata selezionata la prima pubblicazione.

Complessivamente sono stati analizzati 25 articoli, di cui il 56% pubblicato negli ultimi 3 anni (2005-2007), con un incremento degli studi interrotti precocemente in oncologia negli ultimi anni rispetto all'intero periodo analizzato. 11 studi (79%) sono stati utilizzati per la richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio all'EMEA o all'FDA.
Si tratta di studi clinici randomizzati su diversi tumori, in cui il gruppo controllo riceveva un comparator attivo in 16, il placebo in 4 e nessun trattamento in 5.
In oltre il 40% degli studi, l'end point primario è stato l'overall survival; nel 95% delle analisi ad interim l'efficacia è stata valutata attraverso lo stesso end point programmato per l'analisi finale. L'analisi ad interim è stata condotta su un campione superiore al 50% in 15 RCT e inferiore al 43% in 5.
Le conseguenze successive all'analisi ad interim sono state: cross-over al gruppo trattato con il farmaco, fine dell'arruolamento, rivelazione dei risultati.
L'interruzione precoce ha fatto sì che fossero risparmiati circa 3300 pazienti/eventi rispetto ai circa 8000 inizialmente pianificati.

Nell'insieme emerge che i trial in oncologia sono ben progettati, ma le interruzioni precoci sollevano nuove preoccupazioni.
Le ragioni etiche hanno un ruolo importante nella decisione di sospendere anticipatamente i trial clinici, poiché si può ridurre il numero di pazienti a cui viene somministrato un trattamento non sicuro, inefficace o inferiore. Dall'altra parte, un'analisi ad interim può avere svantaggi, poiché l'interruzione precoce per benefici apparenti può causare una sovrastima degli effetti del trattamento. Il rischio è tanto maggiore quanto più piccola è la dimensione del campione. Inoltre, vengono perse importanti informazioni che pesano sul rapporto beneficio/rischio, come la progressione e le recidive della malattia, la resistenza ai farmaci, metastasi ed eventi avversi.
La relazione tra risparmio di pazienti, di tempo e di costi indica che c'è un interesse guidato dal mercato.
Dallo studio emerge come intercorra un lungo intervallo di tempo (2 anni) tra la sospensione dello studio e la pubblicazione dei dati: se lo studio fosse continuato, si sarebbero raccolte ulteriori informazioni sull'efficacia e la sicurezza del trattamento; questo ritardo allunga i tempi di trasferimento delle informazioni ottenute alla pratica clinica.
Gli autori sottolineano come questa analisi presenti un limite: poiché non esistono standard per riportare le metodologie seguite nelle analisi ad interim nelle riviste scientifiche, alcune informazioni possono essere perdute o risultare molto eterogenee, influenzando così la sensibilità dell'analisi. Questo potrebbe essere superato rendendo pubblici i protocolli degli studi e migliorando i dettagli sulle analisi ad interim riportati sulle riviste, per esempio adottando il Consolidated Standards of Reporting Trials Statement.

In conclusione, la decisione di interrompere i trial oncologici prima del termine previsto richiede complesse considerazioni etiche, statistiche e pratiche.
I risultati di RCT interrotti in anticipo devono essere considerati con scetticismo e richiedono ulteriori conferme.

Dottoressa Valentina Boscaro

© 2004 - 2026 Pillole - Registrazione T. di Roma n. 2/06 | stampato il 15/11/2026 alle ore 9:50 | Pagina 1 di 2



Riferimentobibliografico

Trotta F. et al. Stopping a trial early in oncology: for patients o for industry? Annals of Oncology 2008 Apr 9. http://annonc.oxfordjournals.org/cgi/reprint/mdn042v4

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]