Reporting bias degli studi clinici sottoposti alla Food and Drug Administration

Data 06 settembre 2009
Categoria scienze_varie

Non tutti i dati sottoposti alla FDA a supporto dell'autorizzazione di un nuovo farmaco vengono pubblicati e le informazioni disponibili per gli operatori sanitari sono incomplete e potenzialmente inficiate da bias.

La medicina basata sulle evidenze stabilisce gli standard di cura avvalendosi di dati pubblicati di elevata qualità. I bias di pubblicazione nascono quando alcuni tipi di risultati (ad esempio, quelli che sono statisticamente significativi) sono segnalati più frequentemente o più rapidamente rispetto ad altri. Questi bias favoriscono la diffusione delle informazioni sugli effetti benefici statisticamente significativi di interventi clinici, quindi, possono: portare alla prescrizione preferenziale di trattamenti più recenti e più costosi; sottostimare i danni dei farmaci testati solo per un periodo limitato; basare le decisioni cliniche su errate informazioni.

I bias di pubblicazione non solo limitano il numero e la portata degli studi disponibili per i medici, ma influiscono anche sui risultati presentati nelle revisioni sistematiche e nelle metanalisi.

L'obiettivo di questo studio è quello di valutare l'entità e la natura dei bias di pubblicazione relativi ai nuovi farmaci approvati, determinando il tasso di pubblicazione dei trial sull'efficacia sottoposti alla Food and Drug Administration (FDA) e confrontando le caratteristiche degli studi riportate dalla FDA rispetto a quelle presentate nelle pubblicazioni.

Sono stati identificati tutti i dossier registrativi (NDA, New Drug Applications) per tutte le nuove entità molecolari (NME, New Molecular Entities) approvate dalla FDA tra gennaio 2001 e dicembre 2002. L'FDA definisce NME un principio attivo mai commercializzato in precedenza, in nessuna formulazione, negli Stati Uniti. È stato scelto questo intervallo temporale di 2 anni al fine di includere studi condotti di recente, con un margine sufficiente per la pubblicazione in letteratura. È stata quindi condotta una ricerca nei database PubMed e Cochrane Library dal luglio 2006 al giugno 2007 per identificare le pubblicazioni che corrispondevano ad ognuno degli studi rilevati nelle revisioni della FDA per ciascun NDA.

Sono stati inclusi tutti i trial compresi nelle revisioni della FDA con le seguenti caratteristiche: studi che presentavano un gruppo di controllo (placebo o farmaco di confronto), condotti su pazienti affetti dalla patologia per la quale il dossier registrativo è stato approvato, utilizzati dalla FDA per la revisione dell'efficacia del farmaco, che riportavano separatamente i risultati all'interno della revisione medica o statistica (tranne nel caso di analisi aggregate di 2 o più studi), in cui venivano riportate informazioni sufficienti facilmente reperibili nell'ambito della letteratura pubblicata, con analisi completate o del/degli outcome primari se si trattava di trial a lungo termine.

La revisione ha incluso 164 studi di efficacia reperiti da 33 dossier registrativi. Il 77% (128/164) dei trial è stato pubblicato. In un'analisi multivariata è stato evidenziato che era più probabile che venissero pubblicati gli studi con esiti favorevoli (OR 4.7, 95% CI 1.33-17.1, p=0.018) e con controlli attivi (OR 3.4, 95% CI 1.02-11.2, p=0.047).
Nei dossier registrativi sono stati riportati 179 outcome primari in totale, 41 dei quali sono stati omessi dagli studi pubblicati mentre 155 (87%) erano presenti sia nelle NDA che negli studi pubblicati, in aggiunta a 15 outcome ulteriori a favore del farmaco e altri 2 neutri o con significato non noto.
Escludendo gli outcome con significato non noto, nei dossier registrativi erano presenti altri 43 outcome (35 non statisticamente significativi, 8 a favore del controllo) non a favore del farmaco. Di questi, 20 (47%) non sono stati inclusi negli studi pubblicati. Inoltre, la significatività statistica di 5 dei 23 outcome rimanenti (22%) non era la stessa confrontando il dossier registrativo e gli studi pubblicati, con 4 variazioni a favore del farmaco negli studi pubblicati stessi (p=0,38).
Le variazioni relative agli esiti si sono verificate in di 36 trial in totale rilevati in 19 diversi dossier registrativi.
Se si escludono le conclusioni di significato non noto, 99 erano presenti sia nei dossier registrativi che negli studi pubblicati, 9 variavano tra la revisione della FDA e gli studi pubblicati e non favorivano il farmaco in oggetto (100%, 95% CI 72-100%, p=0,0039).
Includendo, invece, le conclusioni non note, 35 delle 36 che variavano, favorivano il farmaco (p<0,0001).

Viene sottolineato come questi risultati dimostrano che i bias vengono riportati per varie categorie terapeutiche e che la significatività statistica degli outcome primari a volte cambia al fine di conferire presentazioni più favorevoli nel contesto delle pubblicazioni.
Queste modifiche vengono rilevate principalmente nelle pubblicazioni peer-reviewed, nelle riviste con un impact factor moderato che dichiarano fonti di finanziamento e altri legami finanziari.
Pertanto, i dati degli studi pubblicati sulle riviste peer-reviewed sembrano inadeguati, evidenziando la necessità di riportare i protocolli completi e le conclusioni nei registri dei trial. I registri dovrebbero contenere, al minimo, i risultati di tutti gli outcome primari riportati nei trial presentati per l'approvazione dei farmaci a livello regolatorio.

Non tutti i dati sottoposti alla FDA a supporto dell'autorizzazione di un nuovo farmaco sono stati pubblicati.

© 2004 - 2026 Pillole - Registrazione T. di Roma n. 2/06 | stampato il 18/11/2026 alle ore 20:21 | Pagina 1 di 2

Sono state rilevate delle discrepanze tra i dati degli studi originali presenti nelle revisioni della FDA e quelli pubblicati in letteratura. Pertanto, le informazioni presenti in letteratura disponibili per gli operatori sanitari sono incomplete e potenzialmente inficiate da bias.

Dottoressa Paola D'Incau

Riferimento bibliografico

Rising K et al. Reporting bias in drug trials submitted to the Food and Drug Administration: review of publication and presentation. PLoS Medicine 2008; 217: 1561-70.

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