- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.100 Tue, 15 Jul 2025, 04:58:13

Recenti Prog Med 2019; 110: 323-324

La descrizione delle tossicità negli studi clinici: molti aspetti da migliorare

MASSIMO DI MAIO[1], ANDREA ANTONUZZO[2], PAOLO BOSSI[3]

[1]Dipartimento di Oncologia, Università di Torino, AO Ordine Mauriziano, Ospedale Umberto I, Torino; [2]Polo Oncologico, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa; [3]Oncologia Medica, ASST Spedali Civili, Università di Brescia.

Pervenuto su invito il 1° luglio 2019.

Riassunto. La descrizione della tossicità è cruciale per un'accurata valutazione dei trattamenti oncologici, ma è spesso lacunosa nelle pubblicazioni. Una revisione sistematica dei farmaci target e immunoterapici approvati dalla Food and Drug Administration tra il 2000 e il 2015 ha evidenziato, per esempio, che nel 95% delle pubblicazioni non erano descritte le tossicità tardive, nel 94% non era riportata la durata degli eventi avversi e nel 75% la lista delle tossicità era limitata a quelle più frequenti. La disponibilità di appendici online consentirebbe di non limitare le informazioni pubblicate, migliorando l'accuratezza della descrizione degli eventi avversi.

Description of adverse events in publications of clinical trials: much room for improvement.

Summary. Description of toxicity is crucial for a thorough evaluation of cancer treatments, but it is often suboptimal. A systematic review of target drugs and immunotherapy approved by Food and Drug Administration between 2000 and 2015 showed, for instance, that 95% of publications did not describe late toxicities, 94% did not report the duration of adverse events while, in 75% of papers, the list of toxicities was limited to the most frequent ones. The availability of online appendixes would make it possible not to limit the published information, improving the accuracy of the description of adverse events.

La descrizione della tossicità dei trattamenti antitumorali è cruciale per un'accurata valutazione del rapporto tra benefici e rischi del trattamento. Peraltro, sono vari gli aspetti che possono rendere subottimale la qualità della descrizione degli eventi avversi. È noto, per esempio, che la descrizione della tossicità basata sul report da parte dei medici comporta la sottostima e l'*underreporting* di molti eventi avversi "soggettivi"[1]. Inoltre, mentre la chemioterapia viene spesso somministrata per un numero di cicli limitato, la gran parte dei farmaci di nuova generazione (sia a bersaglio molecolare sia immunoterapici) viene somministrata anche a lungo, fino a progressione di malattia, e quindi la classica descrizione del grado più severo di tossicità riportato da ciascun paziente appare inadeguata a descrivere il reale impatto dell'evento avverso[2]. In particolare, la classica descrizione del grado più severo non tiene conto del fattore tempo, né in termini di tempo di insorgenza rispetto all'inizio del trattamento, né in termini di durata della tossicità, né in termini di proporzione di tossicità ricorrenti e tardive. Infine, la qualità della descrizione della tossicità può essere compromessa dalla modalità di presentazione dei risultati nella pubblicazione, specialmente in termini di completezza: accade spesso che le tossicità rare non siano riportate, in quanto, per motivi di spazio, le tabelle di sintesi della tossicità riportano solo gli eventi verificatisi in una certa percentuale di pazienti.

Lo studio recentemente pubblicato da Paolo Bossi et al. sulle pagine di *Future Oncology*[3] ha valutato la qualità della descrizione della tossicità nelle pubblicazioni degli studi registrativi dei nuovi farmaci antitumorali. L'analisi ha selezionato tutti i farmaci a bersaglio molecolare e i farmaci immunoterapici approvati dalla Food and Drug Administration statunitense, nel periodo compreso tra il 2000 e il 2015, recuperando l'informazione dal sito web dell'agenzia regolatoria e identificando mediante ricerca bibliografica le pubblicazioni dei risultati degli studi registrativi. Allo scopo di valutare la qualità della descrizione della tossicità del trattamento, gli autori hanno elaborato uno score di qualità di 24 punti, basato sull'estensione del CONSORT (Consolidated Standard of Reporting Trials) dedicata alla descrizione degli eventi avversi. Lo score prende in considerazione aspetti del titolo/abstract/introduzione (3 item), dei metodi (6 item), dei risultati (13 item) e della discussione (2 item). Rispetto ad altri punteggi basati sul CONSORT, lo score applicato ha tenuto in considerazione alcuni aspetti particolarmente importanti per i farmaci a bersaglio molecolare e per l'immunoterapia, come il tempo trascorso tra l'inizio del trattamento e l'insorgenza, nonché la durata della tossicità. È stata anche valutata la completezza della lista degli eventi avversi riportati nella pubblicazione (vale a dire solo quelli verificatisi al di sopra di una certa frequenza oppure tutti), nonché la descrizione degli eventi avversi che avessero eventualmente comportato l'interruzione del trattamento, nonché la descrizione delle tossicità tardive e/o ricorrenti. Per ciascun item, era possibile attribuire un punteggio pari a 1 se soddisfatto, 0 se non soddisfatto e 0,5 se soddisfatto solo in parte. Allo scopo di valutare gli eventuali fattori associati a una migliore o peggiore qualità del report delle tossicità, sono stati analizzati l'anno di pubblicazione, l'impact

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.100 Tue, 15 Jul 2025, 04:58:13

Sarebbe particolarmente importante avere esplicita informazione sulla frequenza con la quale le tossicità causano necessità di riduzione di dose o di interruzione del trattamento.

factor della rivista, il promotore profit vs accademico, il tipo di farmaco, insieme a numerose altre caratteristiche del trattamento e dello studio.

Complessivamente, la ricerca ha identificato 81 studi clinici, per un totale di oltre 45.000 pazienti. La maggior parte (95%) degli studi presi in considerazione era condotta in un setting avanzato/metastatico, e le patologie percentualmente più rappresentate erano il tumore del colon-retto, il tumore del polmone, il tumore della mammella e il melanoma. Quasi tutti gli studi presi in considerazione, trattandosi di studi registrativi che avevano portato all'approvazione del trattamento, erano studi promossi dall'azienda farmaceutica, positivi in termini di endpoint primario. Purtroppo, il punteggio di qualità di molti studi è risultato subottimale. In particolare, nel 98% degli studi non era presente la descrizione delle tossicità ricorrenti, nel 95% non era presente la descrizione delle tossicità tardive, mentre nel 94% degli studi non era riportata la durata degli eventi avversi. Nell'86% dei lavori mancava il dato relativo al tempo trascorso tra l'inizio del trattamento e l'insorgenza dell'evento avverso. Nel 75% delle pubblicazioni, la lista degli eventi avversi riporta solo quelli verificatisi al di sopra di una certa soglia di frequenza. La descrizione delle tossicità associate a interruzione del trattamento è risultata assente nel 57% dei lavori, mentre solo il 38% dei lavori ha riportato il numero di pazienti che ha richiesto un'eventuale riduzione di dose (se consentita dal protocollo) a causa del verificarsi di eventi avversi. All'analisi multivariata, un miglior punteggio di qualità nella descrizione della tossicità è stato osservato negli studi più recenti (vale a dire quelli pubblicati dopo il 2010) nonché negli studi pubblicati su riviste dal maggiore impact factor.

L'approvazione da parte dell'autorità regolatoria di un nuovo farmaco si basa, naturalmente, su un dossier più completo rispetto ai risultati presentati nella pubblicazione scientifica. Peraltro, quest'ultima rappresenta il veicolo delle informazioni nel passaggio dalla sperimentazione clinica alla pratica clinica, e quindi la qualità del report è molto importante perché i lettori possano valutare in maniera adeguata i rischi associati al trattamento, sia per giudicare il valore del trattamento, sia per poter informare i pazienti in maniera appropriata. La revisione sistematica, anche se si limita ai farmaci approvati tra il 2000 e il 2015, documenta ampi margini di miglioramento in molti aspetti della descrizione della tossicità dei trattamenti antitumorali. Il fattore "tempo" (inteso come tempo di insorgenza rispetto all'inizio del trattamento, nonché come durata della tossicità) è particolarmente importante per farmaci che sono somministrati per lunghi periodi di tempo. Una tossicità non severa (secondo il "classico" sistema di gradazione CTCAE) può comunque compromettere in maniera significativa la qualità di vita del paziente, se si prolunga per settimane o mesi. Tale informazione non è contenuta in una grandissima percentuale delle pubblicazioni. Sarebbe particolarmente importante (per prepararsi alla gestione del trattamento nella pratica clinica) avere esplicita informazione sulla frequenza con la quale le tossicità causano necessità di riduzione di dose o di interruzione del trattamento. La revisione sistematica contiene quindi un messaggio rilevante non solo per i lettori, ma anche per i revisori e per gli editori delle riviste scientifiche. Infatti, molte delle informazioni mancanti, che penalizzano la qualità della pubblicazione, potrebbero essere richieste agli autori in fase di sottomissione del lavoro o di revisione. Se il limite di spazio imposto storicamente alle pubblicazioni scientifiche ha rappresentato spesso un ostacolo alla completezza dei dati inseriti nel manoscritto, la disponibilità di appendici online consentirebbe oggi di non porre limiti alla quantità di informazioni contenute nella pubblicazione. Probabilmente, è proprio la descrizione della tossicità l'aspetto che più può beneficiare di una maggiore completezza nel report.

Conflitto di interessi: M. D.M. ha ricevuto onorari per attività di consulenza da Bristol-Myers Squibb, Merck Sharp & Dohme, Roche, AstraZeneca, Janssen, Takeda, Pfizer e ha ricevuto un grant di ricerca istituzionale da Tesaro. A. A. ha svolto attività di advisory board per Kyowa Hakko Kirin e ha ricevuto conference honoraria da Bristol-Myers Squibb, MSD, Pfizer, Roche. P. B. ha svolto attività di advisory board per Merck, Sanofi, MSD, Sun Pharma, Angelini, AstraZeneca, ha ricevuto conference honoraria da Bristol-Myers Squibb, Kyowa Hakko Kirin, Angelini, Roche e grant di ricerca da MSD e Amgen.

Bibliografia

1. Di Maio M, Basch E, Bryce J, Perrone F. Patient-reported outcomes in the evaluation of toxicity of anticancer treatments. Nat Rev Clin Oncol 2016; 13: 319-25.
2. Thanarajasingam G, Atherton PJ, Novotny PJ, Loprinzi CL, Sloan JA, Grothey A. Longitudinal adverse event assessment in oncology clinical trials: the Toxicity over Time (ToxT) analysis of Alliance trials NCCTG N9741 and 979254. Lancet Oncol 2016; 17: 663-70.
3. Bossi P, Botta L, Bironzo P, et al. Systematic review of adverse events reporting in clinical trials leading to approval of targeted therapy and immunotherapy. Future Oncol 2019 26. doi: 10.2217/fon-2018-0772. [Epub ahead of print]

Indirizzo per la corrispondenza:
Prof. Massimo Di Maio
Dipartimento di Oncologia
Università di Torino
AO Ordine Mauriziano
Ospedale Umberto I
Via Magellano 1
10128 Torino
E-mail: massimo.dimaio@unito.it