

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas
www.evidenciasenpediatria.es

Artículos valorados críticamente

Los ensayos clínicos financiados por la industria tienen mayor probabilidad de encontrar resultados favorables al fármaco objeto de estudio

Buñuel Álvarez JC¹, González de Dios J²

¹Àrea Bàsica de Salut Girona-4. Institut Català de la Salut. Girona (España).

²Departamento de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante (España).

Correspondencia: José Cristóbal Buñuel Álvarez, jcbunuel@gmail.com

Palabras clave en inglés: systematic review; clinical trial; bias; publication bias; conflict of interest.

Palabras clave en español: revisión sistemática; ensayo clínico; sesgos; sesgo de publicación; conflictos de intereses.

Fecha de recepción: 9 de septiembre de 2010 • **Fecha de aceptación:** 11 de septiembre de 2010

Fecha de publicación en Internet: 16 de septiembre de 2010

Evid Pediatr. 2010;6:77.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Buñuel Álvarez JC, González de Dios J. Los ensayos clínicos financiados por la industria tienen mayor probabilidad de encontrar resultados favorables al fármaco objeto de estudio. Evid Pediatr. 2010;6:77.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del E-TOC en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2010;4:77>

©2005-10 • ISSN: 1885-7388

Los ensayos clínicos financiados por la industria tienen mayor probabilidad de encontrar resultados favorables al fármaco objeto de estudio

Buñuel Álvarez JC¹, González de Dios J²

¹Área Bàsica de Salut Girona-4. Institut Català de la Salut. Girona (España).

²Departamento de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante (España).

Correspondencia: José Cristóbal Buñuel Álvarez, jcbunuel@gmail.com

Referencia bibliográfica: Bourgeois FT, Murthy S, Mandl KD. Outcome reporting among drug trials registered in ClinicalTrials.gov. *Ann Intern Med.* 2010;153:158-66.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: los ensayos clínicos (EC) financiados por la industria presentan mayor probabilidad de presentar resultados favorables a la intervención estudiada y menor probabilidad de haber publicado sus resultados transcurridos dos años de su finalización.

Comentario de los revisores: la existencia de un posible sesgo del financiador, que puede estar presente a pesar de la normativa cada vez más estricta que regula el diseño y realización de un ensayo clínico, parece un hecho real y que debe ser tenido muy en cuenta a la hora de leer críticamente un EC que haya sido promovido por la industria.

Palabras clave: revisión sistemática; ensayo clínico; sesgos; sesgo de publicación; conflictos de intereses.

Industry funded trials are more likely to find favorable outcomes

Abstract

Authors' conclusions: Drug trials funded by industry were less likely published within 2 years of study completion and were more likely to report positive outcomes than were trials funded by other sources.

Reviewers' commentary: Sponsor bias, which may be present despite increasingly stringent regulations governing the design and implementation of a clinical trial, is a reality and must be taken into careful consideration when reading industry funded trials.

Keywords: systematic review; clinical trial; bias; publication bias; conflict of interest.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: determinar si existe asociación entre la fuente de financiación de los ensayos clínicos (EC) incluidos en la base de datos ClinicalTrials.gov y el hallazgo de resultados estadísticamente significativos en la variable de resultado principal.

Diseño: revisión sistemática (RS).

Fuentes de datos: se identificaron todos los EC incluidos en ClinicalTrials.gov hasta el 31 de agosto de 2009. Se realizó búsqueda adicional de otros EC asociados a los recuperados en ClinicalTrials.gov en PubMed, Cochrane, EMBASE, CINAHL y ClinicalStudyResults.org utilizando los nombres de los investigadores principales y las palabras clave de los fármacos evaluados. No se efectuó restricción por idioma. Se

contactó con los investigadores y con los laboratorios implicados en los EC. Esta búsqueda adicional concluyó el 15 de marzo de 2010.

Selección de estudios: se seleccionaron EC que estudiaban la eficacia, seguridad y no inferioridad de los siguientes grupos de fármacos: hipolipemiantes, antidepresivos, antipsicóticos, inhibidores de la bomba de protones y vasodilatadores. Se incluyeron EC iniciados a partir del uno de enero de 2000 y finalizados antes del 31 de diciembre de 2006. De 78.276 estudios, 546 cumplieron los criterios de selección.

Extracción de datos: realizada por dos investigadores de forma independiente, resolviendo las discrepancias por consenso. Se recogieron: fecha de inicio, tamaño de la muestra, fase del EC, tipo de comparación (otro fármaco, placebo o

no intervención), aleatorización (sí, no, no descrita), enmascaramiento (doble, simple, no enmascaramiento o desconocido), multicéntrico (sí, no), porcentaje de participantes que acabaron el EC >75% (sí/no), edad de los participantes (sólo niños [≤ 17 años], niños y adultos, sólo adultos), duración del EC (<1 año, 1-2 años, >2 años, desconocida). Se consideró que el resultado del EC era favorable al fármaco objeto del estudio si: 1) hubo diferencia estadísticamente significativa a su favor (basado en el valor de p o del intervalo de confianza del 95% [IC 95%]); 2) en los EC de no inferioridad se consideró que el resultado era favorable al fármaco estudiado si se demostraba no inferioridad. Respecto a la fuente primaria de financiación, se dividió en: industria (FI; n = 346 EC), recursos gubernamentales (RG; n = 74 EC) o recursos sin ánimo de lucro/no gubernamentales (RNG; n = 126 EC). La misma división se realizó respecto a la fuente secundaria de financiación.

Resultados principales: de 546 EC, 362 habían publicado sus resultados. El 85,4% de los FI presentaron resultados favorables al fármaco estudiado frente al 50% de los RG y al 71,9% de los RNG (P = 0,01). Se estudió en estos últimos la influencia de la fuente de financiación secundaria cuando ésta existía: los que recibieron FI presentaron con mayor probabilidad resultados significativos a favor de la intervención de interés (85% frente a 61,2%; P = 0,013). Los EC FI fueron más frecuentemente multicéntricos (89% frente a 32,4% y 31%; P < 0,001); finalizaron el estudio >75% de los participantes con mayor frecuencia en los EC FI (84,9%, frente a 59% [RG] y 72,7% [RNG]; P < 0,001) el 91% de los EC FI se realizaron exclusivamente en adultos (frente a 62,2% [RG] y 85,7% [RNG]; P < 0,001). La duración del estudio fue >2 años con mayor frecuencia en los EC que recibieron financiación gubernamental (7,6%) o bien por parte de RNG (6,4%) en comparación con los que recibieron FI (25,4%); P < 0,001. El porcentaje de EC publicados dos años después de su finalización fue inferior en los FI (32,4%) frente a 53,7% (RG) y 48,3% (RNG), P = 0,005. Los EC FI se encontraban en fase III-IV con mayor frecuencia que los EC RG y RNG (88,7% frente a 51,4% y 65,1% respectivamente; P < 0,01). Los EC FI también presentaron mayor frecuencia de comparación con otro fármaco activo, aunque las diferencias no resultaron significativas (36,8% frente a 23,3% y 29,6%, respectivamente).

Conclusión: los EC financiados por la industria presentan mayor probabilidad de presentar resultados favorables a la intervención estudiada y menor probabilidad de haber publicado sus resultados transcurridos dos años de su finalización.

Conflicto de intereses: uno de los autores trabaja para los National Institutes of Health; el resto de autores no presenta conflicto de intereses.

Fuente de financiación: National Library of Medicine & National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: el EC aleatorio es el estudio experimental más importante¹. Por sus especiales características, es el diseño ideal para determinar la eficacia de una intervención terapéutica, preventiva o rehabilitadora. Sin embargo, los EC –como cualquier tipo de estudio– no están exentos de la posibilidad de sesgos. Los esfuerzos por minimizarlos en la medida de lo posible han dado lugar a iniciativas como la declaración CONSORT² y también a la obligatoriedad de que los EC sean dados de alta en registros oficiales donde puedan consultarse sus datos, requisito necesario para su publicación en revistas científicas³. Los objetivos de estas medidas e iniciativas son disminuir la posibilidad de sesgo de publicación (tendencia a publicar sólo estudios con resultados significativos) y también el posible sesgo del financiador (tendencia a que los EC financiados por la industria sean publicados con mayor frecuencia si sus resultados son favorables al producto del fabricante). Determinar la posible existencia de este sesgo del financiador es el objetivo de esta RS.

Validez o rigor científico: los autores se centraron especialmente en el registro ClinicalTrials.gov aunque efectuaron una búsqueda adicional muy exhaustiva en otras bases de datos con el fin de recuperar otros estudios adicionales que estuvieran relacionados con los seleccionados. Aunque no se realizó una evaluación de la calidad metodológica de los estudios individuales, sí se describen exhaustivamente las características principales asociadas a la misma (aleatorización, enmascaramiento, porcentaje de pacientes que terminaron el estudio >75%, multicéntrico).

Importancia clínica: la RS destaca que los EC FI tienen más posibilidad de ser de fase 3 o 4, de utilizar un grupo control con fármaco activo (no placebo), de ser multicéntricos, de mayor tamaño de muestra y presentar un mayor porcentaje de seguimiento hasta el final de los mismos (todo ello orientaría a una posible mayor calidad metodológica de los EC FI, aunque no se ofrecen datos esenciales como el ocultamiento de la secuencia de aleatorización). Pero también la RS destaca que los EC FI presentan mayor probabilidad de presentar resultados favorables a la intervención estudiada y menor probabilidad de haber publicado sus resultados transcurridos dos años de su finalización. Los resultados de esta RS son importantes, ya que orientan a la presencia de un posible sesgo del financiador; una vez que el resto de características individuales de cada estudio han sido tenidas en cuenta en el análisis estadístico (regresión logística). Estos resultados son coincidentes con los del estudio de Jørgensen et al.⁴, que fue valorado en Evidencias en Pediatría⁵, respecto a los metaanálisis financiados por la industria en comparación con los no financiados.

Aplicabilidad a la práctica clínica: la existencia de un posible sesgo del financiador, que puede estar presente a pesar de la normativa cada vez más estricta que regula el diseño y realización de un EC^{1,2}, parece un hecho real y que debe ser tenido muy en cuenta a la hora de leer críticamente un EC que haya sido promovido por la industria. Sorprende también el

hecho de que, a pesar de que los EC FI son de una duración menor, sus resultados son publicados con menos frecuencia que los EC financiados con RG o RNG, lo cual sugiere la existencia de resultados no publicados. Parece necesario que, además de existir obligatoriedad del registro de un EC, exista también la obligatoriedad de publicar en un plazo de tiempo razonable los resultados de los EC sean cuales sean éstos o, al menos, que pueda accederse libremente a sus resultados una vez concluido el EC si éste no se ha publicado.

Desde el punto de vista pediátrico, debe ser un motivo de preocupación que la industria farmacéutica, que es la entidad que más medios posee para la investigación, apenas realice EC en niños: en la RS sólo un 5,5% del total de EC FI están realizados en niños y un 3,5% adicional en población mixta (niños y adultos). Estos datos deberían ser tenidos en cuenta a la hora de actualizar declaraciones como la CONSORT².

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

BIBLIOGRAFÍA

1. Argimón Pallàs J, Jiménez Villa J. Métodos de investigación clínica y epidemiológica. 3ª ed. Madrid: Elsevier España S.A.; 2004.
2. CONSORT Statement Web Site. Transparent reporting of trials [consultado: 8-IX-2010]. Disponible en: <http://www.consort-statement.org/home/>
3. DeAngelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, et al. International Committee of Medical Journals Editors. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journals Editors. *JAMA*. 2004;292:1363-4.
4. Jørgensen AV, Hilden J, Gøtzsche PC. Cochrane reviews compared with industry supported meta-analyses and other meta-analyses of the same drugs: systematic review. *BMJ*. 2006;333(7572):782.
5. González de Dios J, Buñuel Álvarez JC. Las conclusiones de los metaanálisis financiados por la industria farmacéutica deben ser interpretadas con precaución. *Evid Pediatr*. 2007;3:6.