

Per una scelta consapevole di trattamenti efficaci: il contributo delle revisioni Cochrane

G. Filippini
Istituto Nazionale Neurologico C. Besta
Milano

Che cos'è una revisione Cochrane?

- E' una **sintesi delle conoscenze** provenienti dalla ricerca scientifica, basata sulla valutazione critica comparata della letteratura disponibile su un argomento.
- E' una sintesi **sistematica** perché è pianificata come uno studio, preparando un **protocollo** che esplicita obiettivi, modalità di ricerca, reperimento, valutazione critica e sintesi di tutti gli studi inclusi nella revisione.

Perché abbiamo bisogno di revisioni Cochrane per valutare l'efficacia dei trattamenti per la SM?

Perché medici, consumatori e amministratori sanitari possano disporre di **sintesi valide e indipendenti** dei dati originali provenienti dalla ricerca scientifica, per:

conoscere gli effetti, i limiti e i rischi connessi ai trattamenti e

decidere scelte di trattamenti efficaci

Quali studi include una revisione?

Studi controllati e randomizzati nei quali i partecipanti sono assegnati in modo casuale a 2 gruppi: uno che riceve il trattamento di cui si vuole valutare l'efficacia, l'altro di controllo che riceve il trattamento standard, o un trattamento biologicamente inerte (placebo).

Si valuta l'efficacia del trattamento confrontando tra i due gruppi gli esiti (eventi) osservati nel corso del follow-up.

Gli esiti dovrebbero essere:

- rilevanti per i diretti interessati
- valutati rispetto alla storia naturale della malattia
- misurabili con strumenti validi (che misurano ciò che si intende effettivamente misurare)

L'efficacia di un trattamento dovrebbe sempre essere confrontata con il rischio e la gravità degli eventi avversi prodotti dal trattamento stesso

pro/cons per i diretti interessati

La SM è una malattia infiammatoria cronica del sistema nervoso centrale, la cui durata è di 30-40 anni.

- 1) **FORME FRUSTE**: sindromi isolate es. neurite ottica
- 2) **REMITENTE (a ricadute)**: 80% delle SM; nell'80% di esse si ha una evoluzione progressiva che causa riduzione o perdita di funzioni e di autonomia (mediana 15 anni)
- 3) **PROGRESSIVA SECONDARIA**: velocità di progressione è variabile
- 4) **PROGRESSIVA PRIMARIA**: 20% del totale esordio più tardivo - definizione - 1 anno PP (mediana 8 anni)
- 5) **BENIGNA**: definizione arbitraria 15-20% disabilità assente o lieve a 25 anni.

Storia naturale della SM

Tempi mediani alla disabilità

Remittente	Progressiva Primaria
EDSS 6 - 15 anni	EDSS 6 - 8 anni
EDSS 7 - 20 anni	EDSS 7 - 12 anni
EDSS 8 - 25 anni	EDSS 8 - 15 anni

Nat Hist 1-9 Weinshenker et, Cottrell et Kremenchutzky et, Ebers et al. 1989-2006 - 25,000 pazienti/anno – follow-up 30 anni

Storia naturale della SM: punti chiave

Nat Hist 1-9 Weinshenker et, Cottrell et Kremenchutzky et, Ebers et al. 1989-2006 - 25,000 pazienti/anno – follow-up 30 anni

Fattori di rischio* per la disabilità la riduzione/perdita di funzioni

- Passare da un decorso di tipo remittente a uno di tipo progressivo (RR=6).
- Avere un'alta frequenza di ricadute nel 1° anno di malattia (RR=2).
- Non sembra ci sia una relazione causale tra il numero di ricadute che intervengono nel decorso della malattia e la progressione della disabilità.

* esprimono la probabilità di un evento

Revisioni Cochrane sui trattamenti immunomodulanti o immunosoppressori: quesiti primari

- Questi farmaci riducono il rischio di progressione della disabilità nelle persone trattate rispetto al trattamento con placebo?
- Riducono il rischio di ricadute?
- Qual'è il rischio e la gravità di eventi avversi in seguito all'assunzione di questi farmaci ?

Efficacia sulla progressione della disabilità
nella SM remittente
Risultati a 2 anni di trattamento

<i>Intervento</i>	<i>N. partecipanti (N. trials)</i>	<i>Rischio nei controlli (Range)</i>	<i>Differenza assoluta del rischio</i>
Interferone	919 (3)	29% (20%-36%)	-9%* (-3% a -14%)
Glatiramer acetato	407 (3)	27% (25%-44%)	-7% (1% a -15%)
Azatioprina	87 (2)	40% (32%-50%)	-17% (1% a -36%)
Mitoxantrone	128 (1)	18%	-12%* (-1% a -23%)

* Risultato statisticamente significativo

Efficacia sulle ricadute nella SM remittente.
Risultati a 1 anno di trattamento

<i>Intervento</i>	<i>N. partecipanti (N. trials)</i>	<i>Rischio nei controlli (Range)</i>	<i>Differenza assoluta del rischio</i>
Interferone	582 (3)	73% (57%-78%)	-21%* (-1% a -42%)
Glatiramer acetato	289 (2)	54% (51%-68%)	-21% (12% a -54%)
Azatioprina	543 (5)	54% (32%-68%)	-12%* (-4% a -20%)
Mitoxantrone	51 (1)	75%	-45%* (-21% a -70%)

* Risultato statisticamente significativo

Efficacia sulle ricadute nella SM remittente.
Risultati a 2 anni di trattamento

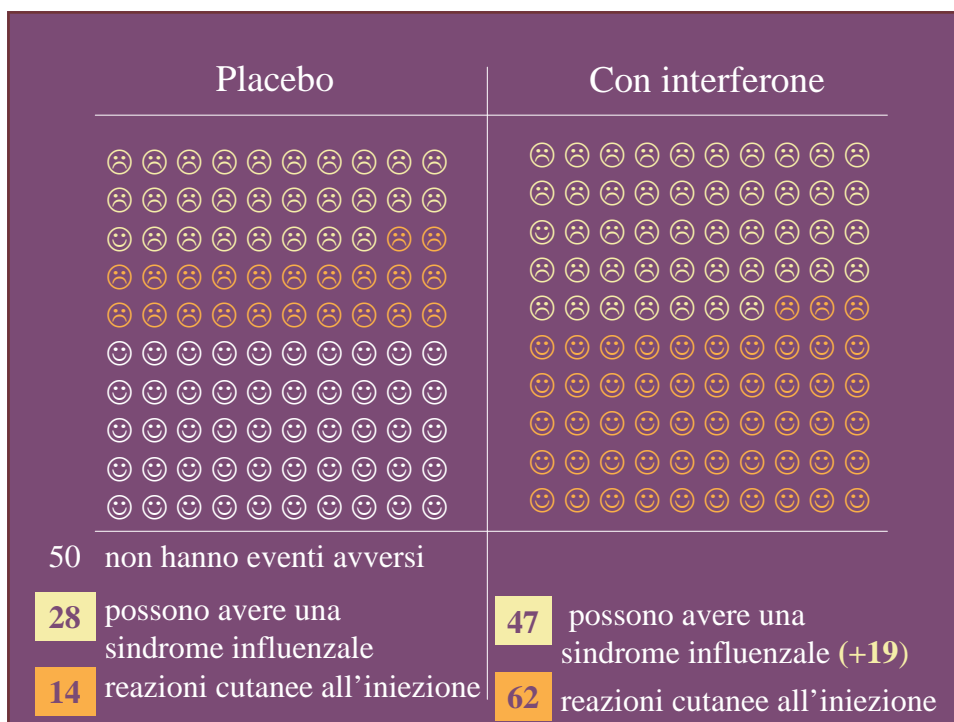
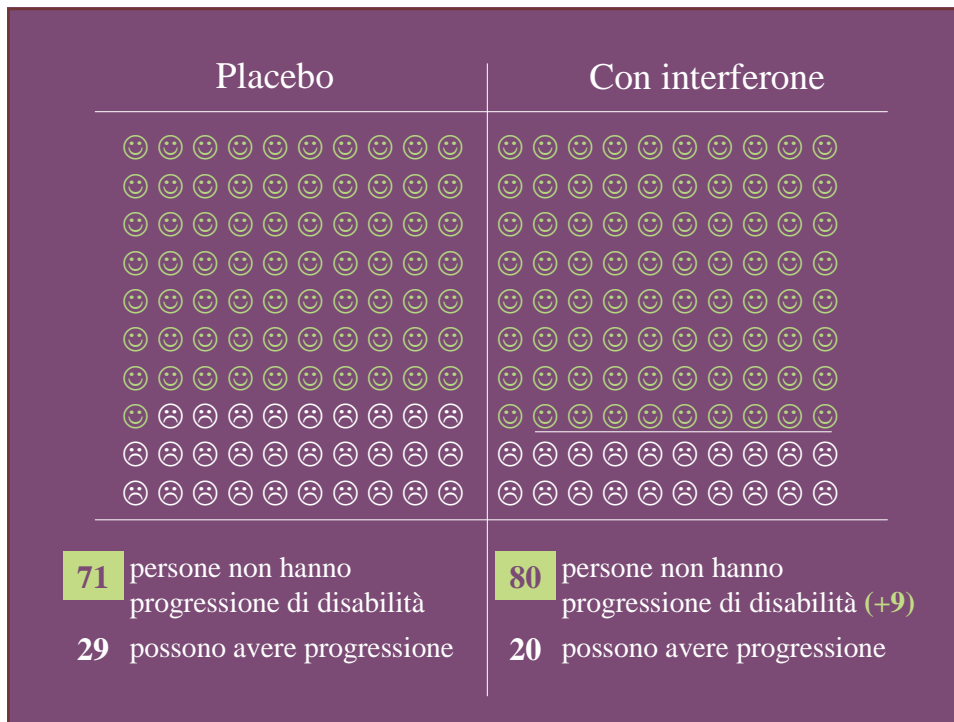
<i>Intervento</i>	<i>N. Partecipanti (N. trials)</i>	<i>Rischio nei controlli (Range)</i>	<i>Differenza assoluta del rischio</i>
Interferone	919 (3)	69% (45%-84%)	-14%* (-8% a -20%)
Glatiramer acetato	301 (2)	72% (68%-73%)	-10% (1% a -20%)
Azatioprina	532 (5)	69% (42%-80%)	-16%* (-8% a -24%)
Mitoxantrone	179 (2)	68% (65%-79%)	-25%* (-11% a -39%)

* Risultato statisticamente significativo

Sospensione del trattamento per eventi avversi.
Dati a 2 anni di trattamento

<i>Intervento</i>	<i>N. partecipanti (N. trials)</i>	<i>Rischio nei controlli (Range)</i>	<i>Differenza assoluta del rischio</i>
Interferone	919 (3)	3% (1%-6%)	4%* (2% a 7%)
Glatiramer acetato	538 (3)	1% (0-2%)	3% (0 a 5%)
Azatioprina	396 (6)	19% (0-36%)	11%* (3% a 20%)
Mitoxantrone	270 (4)	2% (0 -5%)	4.5% (-1% a 9%)

* Risultato statisticamente significativo



Studi clinici di efficacia: esiti

- I risultati di efficacia, frequenza e gravità di eventi avversi sono limitati a 2 anni di osservazione
- Gli esiti clinici considerati sono
 - le ricadute
 - incremento di disabilità motoria (scala EDSS) ma confermata solo a 3 o 6 mesi
- La risonanza magnetica è proposta come misura di efficacia

Quali esiti rilevanti per le persone interessate non sono stati presi in considerazione?

Studi di efficacia: problemi di metodo

- La maggioranza degli studi inclusi nelle revisioni ha errori sistematici di:
 - misurazione degli esiti e
 - analisi dei dati
- Le informazioni riguardanti i partecipanti che si sono ritirati dagli studi (*dropout*) o che non sono stati osservanti fino alla loro conclusione non sono state prese in esame negli studi e ciò ha portato il più delle volte ad una **sovrastima dell'effetto** dei trattamenti
- L'efficacia complessiva e la **applicabilità** dei trattamenti immunomodulanti o immunosoppressivi escono **ridimensionate** dopo la loro valutazione nelle revisioni

Lavorare insieme per alcuni obiettivi prioritari:

- Proporre e includere negli studi **esiti** che siano **rilevanti** per i diretti interessati
- Intervenire in modo critico perché la **qualità degli studi** clinici di efficacia migliori
- Partecipare alle scelte dei **programmi di ricerca**
- Contribuire alla **produzione di revisioni** Cochrane