

Il metodo utilizzato per la produzione delle raccomandazioni regionali

Anna Maria Marata, Nicola Magrini

Bologna, 4 Marzo 2010

Contenuti della presentazione

- è possibile sviluppare rapidamente raccomandazioni (poche), rilevanti, valide, chiare e comprensibili, e avviare un processo di cambiamento in modo partecipato?
- alcuni esempi del percorso fatto e della metodologia applicata
- cosa resta da fare (implementazione e monitoraggio)

Tempi per l'elaborazione di una linea-guida

Figure 4: Average timescale for SIGN guideline development



LG: i problemi attuali

- linee guida lunghe e sempre più complesse ... stanno diventando ingombranti transatlantici
- è possibile fare un buon lavoro, in poco tempo (6-8 mesi) su poche raccomandazioni ed essere operativi ed evidence-based ad un tempo?

... *siccome avevo poco tempo, ho scritto un pezzo lungo* (così diceva scherzando Richard Smith al BMJ, 2003)

Con questa serie di L.G. terapeutiche ci abbiamo provato
(.... *a fare L.G. brevi e in poco tempo*)

L.G. brevi e in poco tempo – come farle

- sviluppare (poche) raccomandazioni
 - sulla base di quesiti
- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">■ poche scelte rilevanti■ orientate al cambiamento/riduzione della variabilità nella prescrizione/gestione | <ul style="list-style-type: none">■ abbastanza buone, ovvero EBM■ processo trasparente■ abbastanza rapido (8-10 mesi) |
|---|---|
- che tengano conto del contesto locale e del lavoro sinora svolto nelle varie realtà

Raccomandazioni evidence-based come fare?

- definire un Panel rappresentativo
- identificare problemi/bisogni reali (quesiti)
- confrontare le linee-guida disponibili
- (Scegliere e adattare alcune raccomandazioni)
- valutare e quantificare le evidenze (partendo da una revisione sistematica o dai singoli studi disponibili)
- definire (votare) il rapporto benefici/rischi e i problemi di trasferibilità
- definire (votare) direzione, forza della raccomandazione e indicatori (attesi) per il monitoraggio

farmaci biologici: specifici problemi

- registrati con evidenze limitate (studi con brevi follow up in popolazioni selezionate) in studi prevalentemente contro placebo, senza confronti diretti
- collocati (approvati) in seconda o terza linea
- rapporto beneficio rischio talora incerto legato a rischi (rari), ma potenzialmente gravi (sviluppo di infezioni acute, infezioni opportunistiche, scompenso cardiaco, malattie demielinizzanti)
- Quindi ... come informare i pazienti?

Che cosa ci ha insegnato l'EBM sulla qualità delle pubblicazioni scientifiche

- la qualità metodologica dei lavori scientifici pubblicati è molto inferiore rispetto a quanto atteso dalla maggior parte dei lettori:
 - carenze nel disegno (studi comparativi inadeguati)
 - dimensioni del campione spesso insufficienti
 - parametri di valutazioni di dubbia rilevanza clinica
 - sovrastima degli effetti positivi
- ci sono limiti nel presente sistema delle pubblicazioni scientifiche anche se si sono fatti positivi passi in avanti (dopo lo scandalo dei coxib e rischio di infarto) con la registrazione del protocollo prima della pubblicazione dei risultati

Cosa ci ha aiutato a capire l' EBM rispetto al miglioramento della pratica clinica?

- la variabilità della pratica clinica non è solo un problema di conoscenza!
- la semplice diffusione delle informazioni/raccomandazioni, anche se di buona qualità, non modifica la pratica clinica!
- sono necessari investimenti per l'implementazione degli interventi di provata efficacia!

Contenuti della presentazione

- è possibile sviluppare rapidamente raccomandazioni (poche), rilevanti, valide, chiare e comprensibili, e avviare un processo di cambiamento in modo partecipato?
- alcuni esempi del percorso fatto e della metodologia applicata
- cosa resta da fare (implementazione e monitoraggio)

Il documento finale



Linee guida terapeutiche /2

Trattamento sistemico dell'Artrite Reumatoide nell'adulto

*con particolare riferimento
ai farmaci biologici*

A cura del Gruppo multidisciplinare
sui Farmaci Biologici in Reumatologia
Regione Emilia-Romagna

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali

Linee guida terapeutiche n.2
marzo 2010

1. Cosa si intende per “*early rheumatoid arthritis*” e per AR aggressiva?
Cosa si intende per erosione articolare e come si identifica tale lesione?
Come definire il grado di attività dell’ AR?
Quali sono i fattori prognostici di gravità della malattia?
2. Come definire la risposta al trattamento con farmaci convenzionali (DMARDs) o biologici?
3. Quando iniziare un trattamento con farmaci anti TNF alfa?
4. Esistono differenze di efficacia fra i farmaci anti TNF alfa?
Quali i criteri di scelta nella pratica clinica?
Quale ruolo esercitano nella scelta del trattamento, a parità di efficacia, la comodità di somministrazione, la compliance e la preferenza del paziente?

5. Esistono criteri per associare un farmaco biologico a un DMARDs (metotrexate, leflunomide, ciclosporina ecc.)?
5. Esistono indicazioni all'associazione di due farmaci biologici?
6. Quanti anti TNF alfa si possono fare in successione?
7. Ci sono criteri per definire la durata del trattamento con anti TNF alfa in caso di risposta positiva?
8. Quale posto in terapia per il rituximab?
9. Quale posto in terapia per l'abatacept?
10. Quali sono le aree di incertezza e le priorità per la ricerca clinica?

la metodologia

- (analisi indicazioni approvate e recenti decisioni regolatorie)

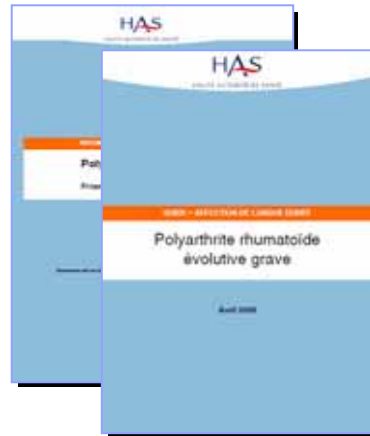
Percorso metodologico in 3 step:

1. analisi e confronto delle L.G. e dei singoli studi
(*qualità delle evidenze*)
2. definizione e discussione del rapporto benefici/rischi
3. elaborazione della raccomandazione e definizione del posto in terapia
(..e indicatori di monitoraggio per ogni raccomandazione)

Le L.G. confrontate



**Società italiana di Reumatologia
2004**



**Agence française (HAS)
2007, 2008**



**British Society of Rheumatology
2005, 2006**



**Am. College of Rheumatology
2008**



**EULAR
2006**



**NICE
2009**



**T.A. NICE
2007, 2007, 2008**

Come abbiamo confrontato le LG

Sinossi di confronto fra le LG scelte

Definizioni/ quesiti	Linee guida per la diagnosi precoce e la terapia dell'artrite reumatoide 06_LG_AR_soc ital reumat 2004.pdf	Polyarthrite rhumatoide Prise en charge en phase d'état Septembre 2007 LG Haute Autorité de santé (HAS) LG da guardare\LG HAS 2007.pdf	Guideline for the Management of Rheumatoid Arthritis (The first 2 years) 17_br_soc_rheum_2006 .pdf Update on the British Society for Rheumatology. Guidelines for pre- scribing TNF α blockers adults with rheumatoid arthritis (update previous guidelines of April 01) 18_br_soc_rheum TNFalfa_2005.pdf	American College of Rheumatology 2008 Recommendations for the Use of Nonbiologic and Biologic Disease- Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis 21_AM_Coll_rheum_2008.pdf	Studies Including Therapeutics (ESCSIT) Standing Committee for International Clinical early arthritis: report of a task force of the European EULAR recommendations 2006 22_EULAR_early rheumatoid_arthritis.pdf	NICE rheumatoid arthritis: the management and treatment of rheumatoid arthritis in LG da guardare\AR NICE_2009.pdf	Raccomandazioni condivise dal panel
AR attiva: gradi di attività	DAS > 2.4 (DAS ₂₈ \geq 3.2)	L'activité de la PR s'évalue habituellement en utilisant le DAS 28 (determinato 2 volte in 1 mese). Le DAS 28 est recom- mandé en pratique courante bien que certaines localisations, telles les hanches, les avant-pieds et les chevilles ne soient pas prises en compte. Ces atteintes doivent être prises en compte lorsqu'elles sont exclusives ou prédominantes. une PR - en rémission : DAS 28 < 2,6; - de faible niveau d'activité DAS 28 \leq 3,2 ; - « active » DAS 28 > 3,2 ; - « modérément active » DAS 28 > 3,2 et \leq 5,1 ; - « très active » DAS 28 > 5,1.	The DAS ₂₈ is a validated tool to assess activity and can be used in the clinical setting. It has its limitations, such as the weight of different components such as tenderness when there are other associated painful conditions, but it is easy to use. AR attiva = DAS ₂₈ > 5.1 (update 2005)	Tab 1 Bassa attività (low disease activity) DAS ₂₈ \leq 3.2 SDAI \leq 11 CDAI \leq 10 RADAI < 2.2 PASI < 1.9 RAPID < 6 Attività moderata 3.2 < DAS ₂₈ \leq 5.1 11 < SDAI \leq 26 10 < CDAI \leq 22 2.2 \leq RADAI < 4.9 1.9 \leq PASI < 5.3 6 \leq RAPID \leq 12 Attività severa DAS ₂₈ > 5.1 SDAI > 26 CDAI > 22 RADAI > 4.9 PASI > 5.3 RAPID > 12	Tab 4 Monitoring of : tender and swollen joint count, patient's and physician's global assess-ment., ESR, and CRP. Arthritis activity should be assessed at 1-3 month intervals, for as long as remission is not achieved. Structural dama-ge should be assessed by Rx of hands and feet every 6 to 12 months during the first few years. Functional asses-ment (for exam-ple, HAQ) can be used to comple- ment the disease activity and structural damage monitoring.	AR attiva = DAS ₂₈ > 5.1 measured on two occasions, 1 month apart, to confirm ongoing active RA. In all patients with early active disease, key constituent parts of disease activity and CRP should be measured monthly (using a composite score such as DAS ₂₈).	Recepiti i criteri dell'American College of Rheumatology (ACR) La valutazione di attività dell'AR viene routinariamente fatta utilizzando il DAS ₂₈ ; in caso la malattia sia predominante negli arti inferiori il gruppo di lavoro propone di adottare la DAS ₄₄ Definizioni secondo ACR : Remissione DAS ₂₈ < 2,6 Bassa attività (low disease activity) 2,6 \geq DAS ₂₈ < 3,2 Attività moderata 3.2 \geq DAS ₂₈ \leq 5.1 Attività elevata DAS ₂₈ > 5.1 Il calcolo del DAS dovrebbe essere eseguito almeno in due occasioni a distanza di un mese.

definizione del rapporto benefici rischi

Sono state consultate:

- **le L.G. e i T.A. NICE (efficacia)**
- **gli studi primari, quando necessario (efficacia)**
- **gli EPAR dell' EMEA quando disponibili (efficacia, sicurezza)**
- **le revisioni di studi osservazionali, studi osservazionali, case report (sicurezza)**
- **le schede tecniche delle singole specialità (sicurezza)**

Struttura del documento

- domanda
- raccomandazione/definizione
- motivazioni del panel
- benefici e rischi
- indicatori di monitoraggio

Un esempio

Quesito 4

Esistono differenze di e Quali i criteri di scelta nella quale ruolo esercitano nella efficacia, la comodità di somministrazione e la preferenza del paziente?

RACCOMANDAZIONE

Non ci sono criteri forti per guidare la scelta

Il gruppo di lavoro ha identificato alcuni elementi del farmaco nel singolo paziente:

- **rischio di riattivazione di malattia** tu clinici il farmaco anti TNF alfa che si è dimostrato efficace e tollerabile: adalimumab o infliximab.
- **interstiziopatia polmonare** In tale caso il TNF alfa che non deve essere obbligatorio.
- **malattia infiammatoria intestinale** ne infiammatoria intestinale saranno da preferire i farmaci con prove di efficacia in pazienti con malattia infiammatoria intestinale (adalimumab ed infliximab).
- **manifestazioni sistemiche e/o oculari** sono i farmaci con prove di efficacia in pazienti con manifestazioni sistemiche e/o oculari (adalimumab ed infliximab).
- **possibile utilizzo in monoterapia** (da scegliere senza associarlo a MTX, adalimumab in caso di intolleranza o controindicazione).
- **via di somministrazione** (la via di somministrazione d'azione).

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

I farmaci biologici attualmente disponibili in Italia per il trattamento dell'AR sono sei di cui 3 anti TNF alfa (adalimumab, etanercept, infliximab), rituximab, abatacept e anakinra (Furst DE, Keystone CE 2010).

- Adalimumab è una anticorpo monoclonale ricombinante umano (IgG1).

- Etanercept è una proteina di fusione costituita dalla porzione extracellulare del recettore p75 per il TNF alfa associato al frammento Fc di una IgG1 umana.

- Infliximab è un anticorpo monoclonale chimerico, umano-murino.

- Rituximab è un anticorpo monoclonale chimerico umano-murino diretto contro CD20, proteina di membrana specifica per i linfociti B.

- Abatacept è una proteina di fusione costituita dal dominio extracellulare dell'antigene 4 associato al linfocita T citotossico umano (CTLA-4) legato alla porzione Fc modificata della immunoglobulina G1 umana (IgG1).

- Anakinra è un antagonista del recettore per l'interleuchina-1 (IL-1).

Si tratta di molecole proteiche di grandi di-

stri attivati ormai da anni in alcuni (Svizzera, Olanda, Svezia, USA e di studi osservazionali) il gruppo di lavoro ha identificato alcuni elementi clinici di cui tenere conto nella scelta del farmaco nel singolo paziente. In particolare per quanto riguarda:

- la via di somministrazione
- il possibile utilizzo in monoterapia
- la presenza di una interstiziopatia polmonare
- la presenza di una malattia infiammatoria intestinale
- la presenza di manifestazioni sistemiche/oculari (uveiti, scleriti)

Per quanto riguarda il ruolo che nella scelta del trattamento hanno, a parità di efficacia e comodità di somministrazione, la compliance e la preferenza del paziente, il gruppo di lavoro ritiene che le seguenti considerazioni siano avere un peso che potrà essere di da paziente a paziente sulla base di specifiche esigenze individuali; in particolare si evidenziano le seguenti considerazioni:

I farmaci che consentono una somministrazione sottocutanea:

- riducono la necessità di permessi dalla vita lavorativa per la somministrazione
- sono distribuibili direttamente dalla farmacia ospedaliera di residenza e quindi necessitano di spostamenti minimi dei pazienti e dei familiari

I farmaci a somministrazione e.v.:

- necessitano della somministrazione in ospedale
- tale modalità consente una maggiore compliance nella applicazione delle regole di somministrazione del farmaco, e una somministrazione corretta per quanto riguarda la dose, la modalità e i tempi.
- permettono un miglior controllo di eventuali reazioni avverse immediate.

Si ribadisce comunque che tali considerazioni potranno contribuire alla scelta del trattamento, ma non potranno sostituire il parere del clinico.

Benefici e rischi dei farmaci biologici

Benefici

Sono i principali benefici che si è stati valutati nell'efficacia (NICE TA 2007) e la tollerabilità dell'adalimumab alla dose di 40 mg s.c. due settimane:

- uno è stato eseguito su pazienti con RA aggressiva, naïve al trattamento MTX (studio PREMIER), in cui l'adalimumab si è dimostrato superiore al MTX esclusivamente nella riduzione della progressione

si sono stati il 4% nel gruppo trattato con etanercept e 5% nel gruppo di controllo.

ADALIMUMAB, ETANERCEPT,

Sono 9 gli RCT (NICE TA 2007) valutati l'efficacia e la tollerabilità alla dose di 3 mg/kg a 0, 2, 4, 6, 8 settimane:

- **Quattro** studi di cui due in cui si confronta early RA in cui si confronta +MTX vs MTX e si dimostra che l'associazione era superiore a su esiti quali ACR₂₀, ACR₅₀, Sharp score modificato. Due studi non responder a MTX in cui è stato aggiunto e confrontato: l'infliximab si è dimostrato superiore a MTX su esiti quali ACR₂₀, ACR₅₀, Sharp score di Sharp modificato.

- **Due** studi in pazienti con early RA dimostra che l'aggiunta di un agente con MTX su esiti quali ACR₂₀, HAQ, e Sharp score di Sharp modificato.

- **Due** studi in pazienti non reattivi in cui si dimostra che l'infliximab con placebo su esiti quali HAQ, e Sharp score.

- **Uno** studio su pazienti con early RA e l'esito principale è la valutazione di eventi avversi gravi: 14% nel gruppo trattato con MTX e 11% nel gruppo di controllo.

Rischi

Insensibilità con il sistema immunitario biologici possono avere e funzioni in cui la citochina è coinvolta, difesa dalle infezioni, sorveglianza anti-tumorale ecc. Se si possono rendere evidenti aumentato rischio di eventi (co-tumori), imponendo per la loro natura di osservazione strutturati di coorte. In generale il rischio a lungo termine del farmaco anti-TNF alfa non è ancora del tutto chiaro. Le informazioni di cui si consentono di trarre conclusioni frontali dei sopra descritti benefici e rischi (rari) di gravi infezioni o da blocco del TNF (Trota F, Valentini G, et al. 2007).

Il gruppo di lavoro, visionate le che italiane degli anti TNF (adalimumab, etanercept, infliximab) principali LG, decide di raccomandazioni assolute riportate nelle (HAS guideline 2007).

ADALIMUMAB, ETANERCEPT,

(Chakravarty EF 2003, Mann DL 2002). Entrambi gli studi sono stati prematuramente interrotti per la mancata riduzione della mortalità e per la presenza di un trend verso una peggiore prognosi nei pazienti trattati con anti-TNF α , in particolare utilizzando infliximab ad alto dosaggio (10 mg/kg). Inoltre, sia con etanercept che con infliximab sono stati successivamente riportati casi di scompenso cardiaco congestizio esordito ex-novo, in assenza di fattori di rischio identificabili, spesso in soggetti di età inferiore ai 50 anni (Kwon HJ 2003). Tuttavia, un recente studio focalizzato su tale problematica, pur evidenziando un aumento del rischio di scompenso cardiaco tra i pazienti affetti da artrite reumatoide rispetto alla popolazione di controllo (artrosi), non ha riscontrato un incremento nell'incidenza dei casi di scompenso cardiaco tra i pazienti trattati con anti-TNF alfa rispetto a quella registrata in pazienti trattati con DMARDs tradizionali (Wolfe F, Michaud K. 2004). Inoltre, i dati di sicurezza del registro svedese hanno evidenziato un'incidenza inferiore di eventi cardiovascolari (infarto acuto, stroke) nei pazienti trattati con infliximab o etanercept rispetto alla popolazione non trattata (Curtis JR 2007).

Malattie demielinizzanti

Un possibile evento avverso in corso di trattamento con farmaci anti-TNF alfa è rappresentato dalla comparsa e/o riaccomparsa di malattie demielinizzanti (sclerosi multipla, neurite ottica, mielite trasversa, sindrome di Guillain-Barré, polineuropatia infiammatoria cronica demielinizzante). Tali manifestazioni, inizialmente descritte soprattutto con etanercept (Mohan N, Edwards ET 2001), sono state riportate con tutti i farmaci antagonisti del TNF alfa, ma la numerosità dei casi non sembra eccedere la frequenza attesa di tali malattie nella popolazione generale. Particolarmente a rischio di sviluppo di tali manifestazioni sembrerebbero essere i pazienti affetti da patologia infiammatoria intestinale (Gupta G 2001). Tutti i casi finora segnalati hanno presentato una stretta correlazione temporale con l'inizio della terapia con anti-TNF alfa, la cui sospensione ha determinato la risoluzione parziale o completa del quadro neurologico nella totalità dei pazienti (Desai SB 2006). Inoltre, la ricomparsa delle manifestazioni neurologiche dopo reintroduzione di etanercept è stata evidenziata in un caso (Mohan N, Edwards ET 2001). Pertanto, pur non potendo escludere la casuale comparsa delle due patologie nello stesso paziente, è verosimile che il trattamento con farmaci anti-TNF alfa possa dar luogo alla slatentizzazione di una patologia demielinizzante la cui presenza in anamnesi è da considerare come criterio di esclusione al trattamento.

Immunogenicità
Anticorpi antinucleari, antifosfolipidi e anti-DNA si possono sviluppare durante il trattamento con anti-TNF alfa. Si tratta per lo più di una risposta a breve termine (IgM mediata) che solitamente scompare alla sospensione del trattamento (Collamer AN 2008). In considerazione delle conoscenze tuttora limitate sul profilo di efficacia e sicurezza, l'impiego ottimale dei farmaci biologici anti-TNF alfa dovrebbe avvenire nell'ambito di programmi strutturati di valutazione post-marketing (registri clinici e/o studi di coorte).

Utilizzo di vaccini. Non ci sono dati disponibili sulla risposta a vaccinazioni con vaccini vivi o sulla trasmissione secondaria di infezione da vaccini vivi in pazienti sottoposti a terapia con anti-TNF alfa. Si raccomanda pertanto di non somministrare vaccini vivi in corso di trattamento con anti-TNF alfa.

Indicatori di monitoraggio della raccomandazione
La scelta dello specifico principio attivo dovrà essere motivata in rapporto alle condizioni sopra definite.

Compilazione trimestrale di una scheda di monitoraggio clinico che evidenzii i risultati ottenuti con ciascun anti-TNF utilizzato; i risultati dovranno essere espressi come:

- DAS (ogni 3 mesi);
- HAQ (ogni 6 mesi);
- Danno strutturale (ogni 6-12 mesi per il primo anno di trattamento poi ogni 12-24 mesi);
- eventi avversi.

La scelta dello specifico principio attivo dovrà essere motivata in rapporto alle condizioni sopra definite.

Compilazione trimestrale di una scheda di monitoraggio clinico che evidenzii i risultati ottenuti con ciascun anti-TNF utilizzato; i risultati dovranno essere espressi come:

- DAS (ogni 3 mesi);
- HAQ (ogni 6 mesi);
- Danno strutturale (ogni 6-12 mesi per il primo anno di trattamento poi ogni 12-24 mesi);
- eventi avversi.

The implementation of change

key messages of the book (Grol et al, 2005)

- Quando si producono L.G. o programmi di miglioramento dell'assistenza è importante tener conto sin dall'inizio del come saranno implementate.
- Definire bene il target del documento da produrre, il “setting” e le prospettive e le strategie per coinvolgerli.
- Curare i potenziali fattori facilitanti o di ostacolo.
- Organizzare il processo di implementazione e i successivi processi di monitoraggio e valutazione.