

# Gli studi di efficacia in psichiatria

## **Efficacia ed Efficienza di un trattamento**

- o **Efficacia:** la sua capacità di modificare in senso positivo la storia naturale della patologia per la quale viene somministrato
- o **Efficienza:** la capacità di un trattamento di raggiungere un risultato positivo in condizioni di routine

# **L'uso dei farmaci in Italia**

## **Rapporto OsMed Gennaio-Settembre 2008**

Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)

[www.agenziafarmaco.it](http://www.agenziafarmaco.it)

## **Dati OSMED 2008**

- o Dosi prescritte: 931/1000 abitanti
- o Aumento del 6.4% rispetto al 2007
- o Spostamento delle prescrizioni verso farmaci più costosi + 1.3% (effetto mix)
- o Spese a carico dei cittadini + 1.2%
- o Farmaci più prescritti: sistema cardiovascolare 36% della spesa e 49% delle dosi
- o Farmaci del SSN + 6.2%, effetto mix + 3.4 %
- o Farmaci equivalenti: 40% del consumo totale, con un aumento del 51% delle dosi rispetto al 2007

## **Dati OsMed 2008 - Farmaci per il SNC usati in psichiatria**

**Spesa totale lorda: 978 milioni di euro**

**SSRI: 216 (+ 5% di dosi vs. 2007)**

**Altri AD: 142 (+ 13%, soprattutto duloxetina, venlafaxina, mirtazapina)**

**AD triciclici: 8 (- 1.3%,)**

**Altri AP: 69 (- 2.5%)**

**AP tipici: 16 (+ 1 %)**

**Antiepilettici: 210 (+ 4 %)**

**Antiparkinson: 127 (+ 3 %)**

**Anti-demenza: 36 (- 1.2 %)**

**BDZ: 1 (- 4.3 %)**

Come scegliere il trattamento  
più appropriato per una data patologia?

Come valutare la qualità della letteratura  
scientifica relativa all'efficacia  
di un dato trattamento?

## **Studi**

**Sperimentali:** il ricercatore decide come somministrare i diversi trattamenti così da avere gruppi confrontabili

**Osservazionali:** si osserva l'effetto dei trattamenti somministrati al di fuori di un piano di ricerca. Utili per verificare nella routine se e quanto funzionano interventi efficaci in RCT

# Studio controllato randomizzato (RCT)

## Caratteristiche

- È controllato, cioè vi sono più gruppi a confronto
- L'assegnazione dei casi ai trattamenti viene effettuata con modalità decise dal ricercatore
- L'assegnazione dei casi ai trattamenti è randomizzata
- Lo studio è eticamente accettabile, cioè non crea condizioni in cui, consapevolmente, il ricercatore espone a pericoli noti i casi



## **Studio controllato randomizzato (RCT)**

### **Caratteristiche**

Deve dare informazioni su:

- Tutti gli esiti clinici importanti e gli effetti collaterali
- Validità e riproducibilità delle rilevazioni diagnostiche, dei fattori prognostici e degli esiti
- Eventuali contaminazione e cointervento
- Eventuali retribuzioni ai casi reclutati
- Percentuale di drop-outs ed effetto sulle analisi finali
- Significatività statistica, significato clinico, dimensione del campione, potenza dello studio

## **Vantaggi degli studi clinici controllati**

- Confrontabilità, per l'assegnazione casuale dei casi agli interventi a confronto
- Cecità delle rilevazioni
- Contemporaneità dei controlli
- Applicazione rigorosa dei criteri di selezione dei casi (inclusione ed esclusione, definizione standardizzata e riproducibile della diagnosi e delle variabili prognostiche)
- Completezza dei risultati
- Minimizzazione di "contaminazione" e "cointervento"

## **Svantaggi dei RCT**

- Selezione dei soggetti
- Problemi etici
- Costi

## **Dimensione di uno studio**

- è di importanza cruciale nel determinare la significatività statistica
- se il numero di casi è molto elevato, una differenza tra gli esiti clinici può essere statisticamente significativa pur essendo di importanza clinica troppo ridotta per giustificare un cambiamento terapeutico
- se la numerosità del campione è ridotta, possono risultare non statisticamente significative anche differenze di enorme portata sul piano della condotta terapeutica
- se i risultati non sono statisticamente significativi, ma vanno nella direzione voluta, andrebbe calcolata a posteriori la potenza dello studio, cioè la sua probabilità di evidenziare come statisticamente significativa una differenza, tenendo conto della dimensione del campione

## **Significato clinico e significatività statistica**

**Significato clinico**: importanza della differenza negli esiti clinici tra il gruppo dei trattati” e i controlli. E’ l’influenza che i risultati possono avere nel modificare la pratica clinica

**Significatività statistica**: esprime la probabilità che la differenza osservata sia dovuta al caso. Non implica un giudizio sull’importanza clinica della differenza: se la probabilità che la differenza osservata sia dovuta al caso è bassa (ad es., inferiore al 5%, o  $p < 0.05$ ), la differenza viene considerata statisticamente significativa

Un risultato può essere statisticamente significativo ma clinicamente irrilevante, oppure il contrario.

## *E l'intervallo di confidenza?*

L'intervallo di confidenza (IC) serve a quantificare l'incertezza di un risultato o di una statistica.

Un IC del 95% indica l'intervallo di valori all'interno dei quali possiamo essere sicuri al 95% che cadranno i valori o i risultati dello studio, ripetendolo.

Esempio: uno studio sulla perdita di peso con una differenza media tra i due gruppi di 5 kg con IC 95% di 2 kg, significa che se si ripetesse lo studio 100 volte, la differenza media sarebbe compresa tra 3 e 7 kg nel 95% degli studi.

Un **test di significatività** ci dice qual è la probabilità di ottenere una differenza come quella osservata se i trattamenti sono equivalenti

		<b>Verità</b>	
		I trattamenti sono uguali	I trattamenti sono diversi
<b>Test</b>	I trattamenti sono uguali	+	Errore beta
	I trattamenti sono diversi	Errore alfa	+

## Potenza di un test

Si dice potenza di un test statistico il complemento a 1 di beta (o a 100 se beta è espresso in percentuale)

Se beta, ad esempio è 0.10 (10%), la potenza è 0.90 (90%)

Se esiste una differenza reale tra i due trattamenti, quanto più beta è piccolo, tanto più il test è “potente” nel dare un risultato statisticamente significativo, cioè nel permettere di respingere, giustamente, l’ipotesi nulla



## Potenza di un test

Alfa e beta sono legati fra loro

Se nell'analisi di uno studio si riduce alfa (si aumenta la significatività), inevitabilmente si aumenta beta (si riduce la potenza) e viceversa

L'unico modo per diminuire beta senza aumentare alfa o viceversa è quello di aumentare le dimensioni dello studio

Il valore di alfa, il valore di beta (o della potenza), la dimensione dello studio e l'entità della differenza supposta reale sono legati fra loro: conoscendone 3, se ne può determinare il quarto

## Numerosità del campione

### Esempio

Vogliamo confrontare due trattamenti (sperimentale e standard) e verificare se il trattamento sperimentale comporti una riduzione clinicamente rilevante della mortalità

La mortalità a 1 anno nel gruppo di controllo è del 20%. Vogliamo riuscire a rilevare una riduzione nel rischio di mortalità di 1/4 (dal 20 al 15%) o di 1/2 (dal 20 al 10%)

*Assumendo livelli convenzionali di alfa ( $p < .05$ ) e di beta (80%), che dimensioni dovrà avere lo studio per evidenziare questa differenza?*

Dimensioni dello studio. Nella tavola è indicato il numero di soggetti necessario per mettere in evidenza come statisticamente significativa, al livello convenzionale del 5% (alfa = 0.05, test a due code) per una potenza dell'80% (beta = 0.20), una riduzione di rischio del 25 o 50%

Tasso di eventi nel gruppo di controllo	Riduzione del rischio		Tasso di eventi nel gruppo di controllo	Riduzione del rischio	
	1/4 o 25%	1/2 o 50%		1/4 o 25%	1/2 o 50%
.01	21.495	4.504	.45	292	67
.02	10.653	2.235	.50	244	57
.03	7.039	1.479	.55	204	48
.04	5.232	1.101	.60	171	41
.05	4.148	874	.65	143	36
.06	3.425	723	.70	119	30
.07	2.909	615	.75	98	26
.08	2.521	534	.80	80	22
.09	2.220	471	.85	63	18
.10	1.979	420	.90	48	15
.15	1.256	269	.95	34	11
<b>.20</b>	<b>895</b>	<b>193</b>	.9999	15	6
.25	678	148			
.30	533	118			
.35	430	96			
.40	352	80			

## **Numerosità del campione**

Per evidenziare una riduzione del rischio del 25% sono necessari 895 pazienti per gruppo ( $895 \times 2 = 1790$  nello studio), e per una riduzione del rischio del 50%, 193 pazienti per gruppo ( $193 \times 2 = 386$  nello studio).

Dimensioni del campione. Probabilità di non essere in grado di rilevare una differenza al livello di significatività del 5% (alfa 0.05), date varie dimensioni di uno studio. Se la mortalità attesa nel gruppo di controllo è del 20%, uno studio con 25 pazienti per gruppo avrà una probabilità superiore all'80% di non essere in grado di evidenziare una riduzione del rischio del 50%

Tasso di eventi nel gruppo di controllo	Dimensioni di ciascun gruppo				
	10	25	50	100	150
	Probabilità di <u>non</u> rilevare una differenza				
.01	.9	.96	.95	.94	.93
.02	.96	.95	.94	.91	.89
.03	.96	.95	.93	.89	.86
.04	.95	.94	.91	.87	.82
.05	.95	.93	.90	.85	.79
.06	.95	.93	.89	.82	.75
.07	.95	.92	.88	.80	.72
.08	.94	.91	.87	.85	.68
.09	.94	.91	.85	.75	.66
.10	.94	.90	.84	.73	.61
.15	.92	.87	.78	.60	.45
<b>.20</b>	.91	<b>.83</b>	.71	.48	.31
.25	.89	.79	.63	.37	.20
.30	.87	.75	.56	.27	.12
.35	.86	.71	.48	.19	.06
.40	.83	.66	.40	.12	.08

## **Thorney e Adams, BMJ 1998**

Studio sulla qualità dei RCT condotti in psichiatria sulla schizofrenia e le altre psicosi non affettive.

2000 RCT dal 1948 al 1997

Valutazione della qualità metodologica: da 1 a 5 (randomizzazione appropriata, doppia cecità, dati sui drop-outs, dimensione dello studio, setting, caratteristiche dei partecipanti, interventi e esiti).

## Thorney e Adams, BMJ 1998

- 95% dei 2000 RCT su pazienti con schizofrenia, psicosi, disturbi mentali gravi o cronici
- 85% pubblicati su riviste
- 20 RCT per anno nel periodo 50-60, e 75 per anno nel periodo 85-97
- 97% degli studi pubblicati in inglese
- 54% condotti in Nord America, 37% in Europa, 9% nel resto del mondo
- 4% di RCT con descrizione delle modalità di assegnazione dei casi ai trattamenti
- 22% con descrizione delle procedure per la cecità
- 42% con informazioni sui drop-outs
- 1% con qualità 5
- 32% con qualità <3
- qualità media 2.5
- qualità 3 nel 33% dei RCT americani, 36% degli europei, 43% dei restanti

## Thorney e Adams, BMJ 1998

- numero medio di casi per studio 65
  - 1% con calcolo della potenza
  - 3% con più di 150 casi per gruppo
  - 50% con meno di 50 partecipanti
  - 54% di durata < di sei settimane
  - 19% di durata > di sei mesi
  - 14% su pazienti di comunità
  - 25% senza scale di valutazione
  - 75% con 640 differenti strumenti di cui 369 usati solo una volta
- 
- 2% dei pazienti con schizofrenia vivono in Nord America, 43 milioni nel resto del mondo
  - Difficilmente il confronto è rappresentato da sulpiride che dà effetti collaterali meno facilmente identificabili dell'aloiperidolo



## Wahlbeck e Adams, BMJ 1999

Rassegna sistematica curata dal gruppo Cochrane sull'effetto del coinvolgimento delle case farmaceutiche sugli esiti degli studi controllati

Clozapina vs. antipsicotici tipici: 29 RCT e 2490 pazienti. 16/29 RCT avevano qualche forma di legame con la casa farmaceutica.

Ricadute:

OR nei trials sponsorizzati: 0.5 (0.3-0.7)

OR nei trials non sponsorizzati: 0.4 (**0.1-1.4**)

## Wahlbeck e Adams, BMJ 1999

Gli studi sponsorizzati riportano meno drop-outs rispetto a controlli con aloperidolo o clorpromazina (OR 0.5 (0.4-0.7)).

Tale differenza non si rileva negli studi non sponsorizzati (OR 0.6 (**0.3-1.2**)).

Eppure i comitati per l'approvazione dei farmaci decidono la commercializzazione sulla base soprattutto di RCT condotti a cura delle case farmaceutiche.

■ *BMJ* 2000;321:1371-1376

■ **Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis**

**J. Geddes, N. Freemantle, P. Harrison, P. Bebbington**

Metanalisi di RCT che confrontano gli effetti di antipsicotici atipici (amisulpride, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidone e sertindolo) e antipsicotici convenzionali (aloperidolo o clorpromazina) su sintomi, drop-outs, ed effetti extrapiramidali.

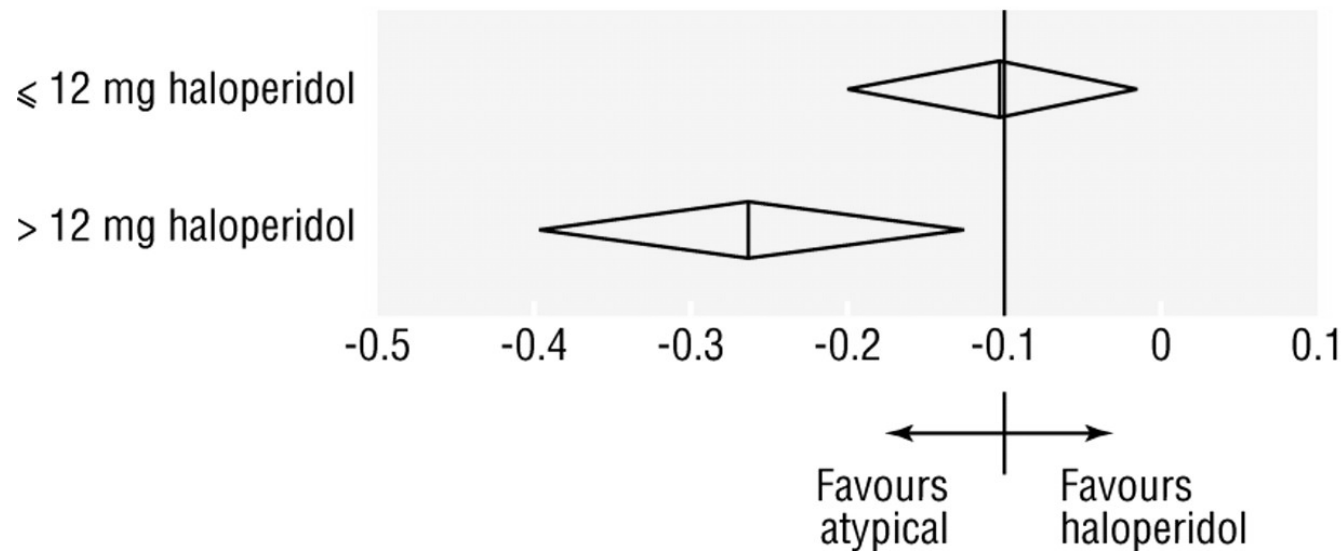


Figure 1. Overall symptoms score by dose of comparator drug in trials of patients with schizophrenia or related disorders (standardized weighted mean difference and 95% confidence intervals)

Geddes, J. et al. *BMJ* 2000;321:1371-1376

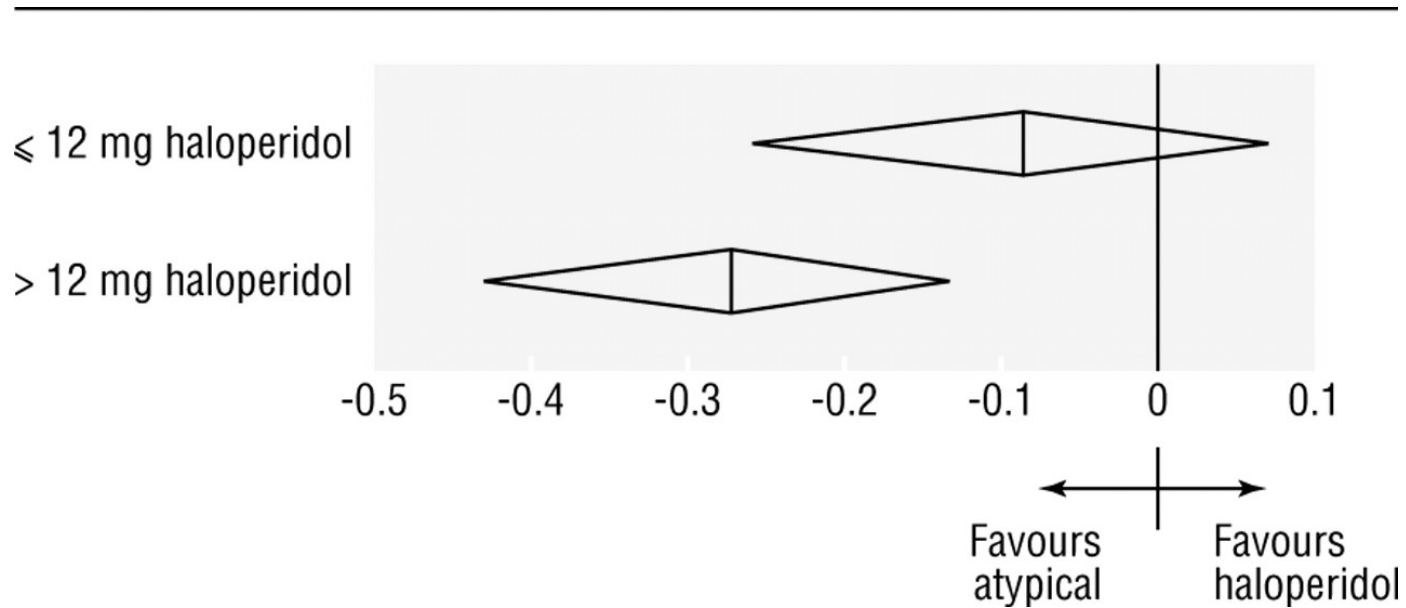


Figure 2. Drop out rates by dose of comparator drug in trials of patients with schizophrenia or related disorders (risk difference and 95% confidence intervals)

Geddes, J. et al. *BMJ* 2000;321:1371-1376

**Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia:  
systematic overview and meta-regression analysis**

**Geddes, J. et al. BMJ 2000;321:1371-1376**

Se le dosi del gruppo di controllo non superano 12 mg di aloperidolo o equivalenti al giorno, non vi sono differenze in termini di efficacia e drop-out, ma solo in termini di effetti extrapiramidali.

Non vi sono chiare evidenze per suggerire l'uso di atipici nel trattamento iniziale della schizofrenia, a meno che il paziente non abbia precedentemente risposto male o abbia presentato consistenti effetti collaterali.

**Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis (Geddes, J. et al. BMJ 2000;321:1371-1376)**

**What is already known on this topic**

- Antipsychotic drugs have a central role in the treatment of schizophrenia
- Newer, atypical antipsychotics are increasingly considered superior to conventional drugs

**What this study adds**

- Atypical antipsychotics have a similar effect on symptoms to conventional antipsychotics at an average dose of 12 mg haloperidol or equivalent
- Atypical antipsychotics cause fewer extrapyramidal side effects, but overall tolerability is similar to conventional drugs
- Conventional drugs should remain the first treatment, although atypical antipsychotic drugs are a valuable addition to treatment options, especially when extrapyramidal side effects are a problem

**Randomized Controlled Trial of the Effect on  
Quality of Life of Second vs. First Generation  
Antipsychotic drugs in Schizophrenia (CUtLASS 1)**

Jones P-B et al.

Archives of General Psychiatry, 2006; 63:1079-1087

[www.archgenpsychiatry.com](http://www.archgenpsychiatry.com)



## Razionale

Due revisioni sistematiche hanno messo in evidenza che gli AP di 1 e 2 generazione (AP1 e AP2) sono generalmente equivalenti in termini di efficacia sui sintomi positivi, mentre un RCT ha evidenziato una superiorità per gli AP2 (soprattutto su sintomi negativi, cognitivi, effetti EPS, tollerabilità).

Fa eccezione la clozapina.

Alcune meta-analisi hanno sollevato domande sull'entità e il significato clinico della differenza tra AP1 e AP2.

Gli AP2 costano molto di più degli AP1 (20 cp da 5 mg di Aloperidolo: **3,31 euro** vs. 28 cp. da 10 mg. di Olanzapina: **140,54 euro**)

## **Caratteristiche e metodologia del CUtLASS 1**

Studio pragmatico, in aperto, multicentrico, randomizzato controllato su AP1 vs. AP2 per la schizofrenia, con valutazione in cieco degli esiti a 1 anno.

- Committente: Health Technology Assessment Program-UK National Health Service.

- Nessun finanziamento da case farmaceutiche.

## Studi esplicativi vs. studi pragmatici

	<b>Esplicativi - Efficacia</b>	<b>Pragmatici - Efficienza</b>
<b>Setting</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• condizioni ideali – sperimentali</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• condizioni di routine – reali</li> </ul>
<b>Focus</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• può funzionare?</li> <li>• perché?</li> <li>• come?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• funziona?</li> <li>• vale la pena di utilizzarlo nella pratica clinica in un'ampia varietà di pazienti e in circostanze non sempre sovrapponibili?</li> <li>• è utile dal punto di vista del paziente?</li> </ul>
<b>Criteri di selezione dei pazienti</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• precisi</li> <li>• rigorosi</li> <li>• esclusione delle comorbidità</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• riflettono la pratica clinica</li> <li>• ampi</li> <li>• possibilità di comorbidità</li> </ul>
<b>Intervento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• deciso dal ricercatore</li> <li>• standardizzato</li> <li>• somministrato da “esperti” con lunga esperienza e/o grande entusiasmo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• adattato al paziente a discrezione del clinico</li> <li>• fornito da personale ordinario, dopo un training abituale</li> </ul>

## Studi esplicativi vs. studi pragmatici

	Esplicativi	Pragmatici
<b>Randomizzazione</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• necessaria</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• necessaria (ancor di più se non vi è cecità nella rilevazione degli esiti)</li> </ul>
<b>Durata</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• lunga</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• lunga</li> </ul>
<b>Controllo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• miglior trattamento disponibile e/o placebo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• interventi di routine</li> </ul>
<b>Cecità</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• fondamentale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• consigliabile, ma non prioritaria</li> </ul>
<b>Misure di esito</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• su aspetti specifici (ad es., sintomi)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• generali, compresi indicatori di salute legati alla qualità di vita (ripresa attività lavorativa, nuovi ricoveri, riduzione visite GP, costo efficienza, tentativi di suicidio, morte per suicidio, atti di violenza)</li> <li>• sono prioritari gli esiti funzionali</li> </ul>
<b>Intention to treat analysis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• opportuna</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• opportuna – chi cambia gruppo viene considerato nel gruppo dei partecipanti</li> </ul>

## **Caratteristiche e metodologia del CUtLASS 1**

- Partecipazione di ciascun paziente per segnalazione dello psichiatra che ha deciso un cambio di terapia
- Criteri ampi di selezione (DSM-IV schizofrenia, d.schizoaffettivi, d. deliranti; età 18-65; almeno un mese di s. mi positivi, inadeguata risposta clinica o intolleranza, no abuso di sostanze o problemi fisici alla base dei s. positivi, no s. maligna da neurolettici all'anamnesi)
- Follow-up a 12, 26 e 52 settimane
- Valutazione anche economica
- Randomizzazione dei partecipanti a AP1 o AP2
- Scelta del singolo AP affidata allo psichiatra di riferimento
- Partecipazione di 5 Facoltà Mediche, con copertura del bacino di utenza di 14 Distretti Sanitari

## Quesiti e ipotesi di lavoro del CUtLASS 1

•Q: I costi degli AP2 molto più elevati di quelli degli AP1 sono giustificati da un miglioramento della qualità di vita o da una riduzione del bisogno di altri interventi nelle persone con schizofrenia che richiedono un cambio nella terapia per motivi clinici (scarsa efficacia o effetti collaterali)?

•I: Gli AP2 sono più efficaci degli AP1 nel migliorare la qualità di vita delle persone con schizofrenia a un anno

•I: Il miglioramento è associato con meno sintomi e effetti collaterali, maggiore soddisfazione dei pazienti per le cure, minori costi totali di assistenza

## Misure di esito CUtLASS 1

Valutazione in cieco a 12, 26 e 52 settimane

- QLS – 21 items su 7 livelli crescenti: relazioni interpersonali (vita familiare, amici, conoscenti, attività sociali, rete sociale, iniziative sociali, isolamento, comportamento sessuale), ruoli strumentali (ruolo lavorativo, funzionamento sul lavoro, livello lavorativo, soddisfazione sul lavoro), funzioni intrapsichiche (scopo, motivazione, curiosità, anedonia, attività afinalistiche, empatia, interazione emotiva), attività comuni.
- PANSS
- Calgary Depression Scale
- GAF
- Scala degli effetti collaterali
- Soddisfazione per gli interventi farmacologici ricevuti

## **Dimensione del campione e n. di casi T0 vs. T1 (un anno)**

Per evidenziare una differenza di 5 punti alla QLS tra AP1 e AP2, con una potenza dell'80% e CL 95%, test a due code, follow-up del 75% dei partecipanti: 254 pazienti.

Campione iniziale: 227 in cura a 73 psichiatri (32):

118 randomizzati a AP1, e 109 a AP2

A 1 anno: 98 a AP1 e 87 a AP2 (81% del campione totale)



## Primary Outcome: QLS Score\*

**Table 3. Primary Outcome: QLS Score\***

Assessment Point	FGA Arm		SGA Arm	
	Patients, No.	QLS Total Score, Mean (SD)	Patients, No.	QLS Total Score, Mean (SD)
Baseline	118	43.3 (21.7)	108	43.5 (20.3)
12 wk	100	49.2 (19.9)	87	46.6 (19.0)
26 wk	93	49.2 (20.5)	87	50.4 (18.8)
52 wk	100	53.2 (21.2)	85	51.3 (19.6)

Abbreviations: FGA, first-generation antipsychotic; QLS, Quality of Life Scale; SGA, second-generation antipsychotic.

\*Values for occasional missing items were imputed using the median of observed responses within other subscales for that patient. Higher scores mean higher quality of life.

**Jones, P. B. et al. Arch Gen Psychiatry 2006;63:1079-1087.**

## Primary ITT and Secondary Per-Protocol Analyses of QLS Scores

**Table 4. Primary ITT and Secondary Per-Protocol Analyses of QLS Scores**

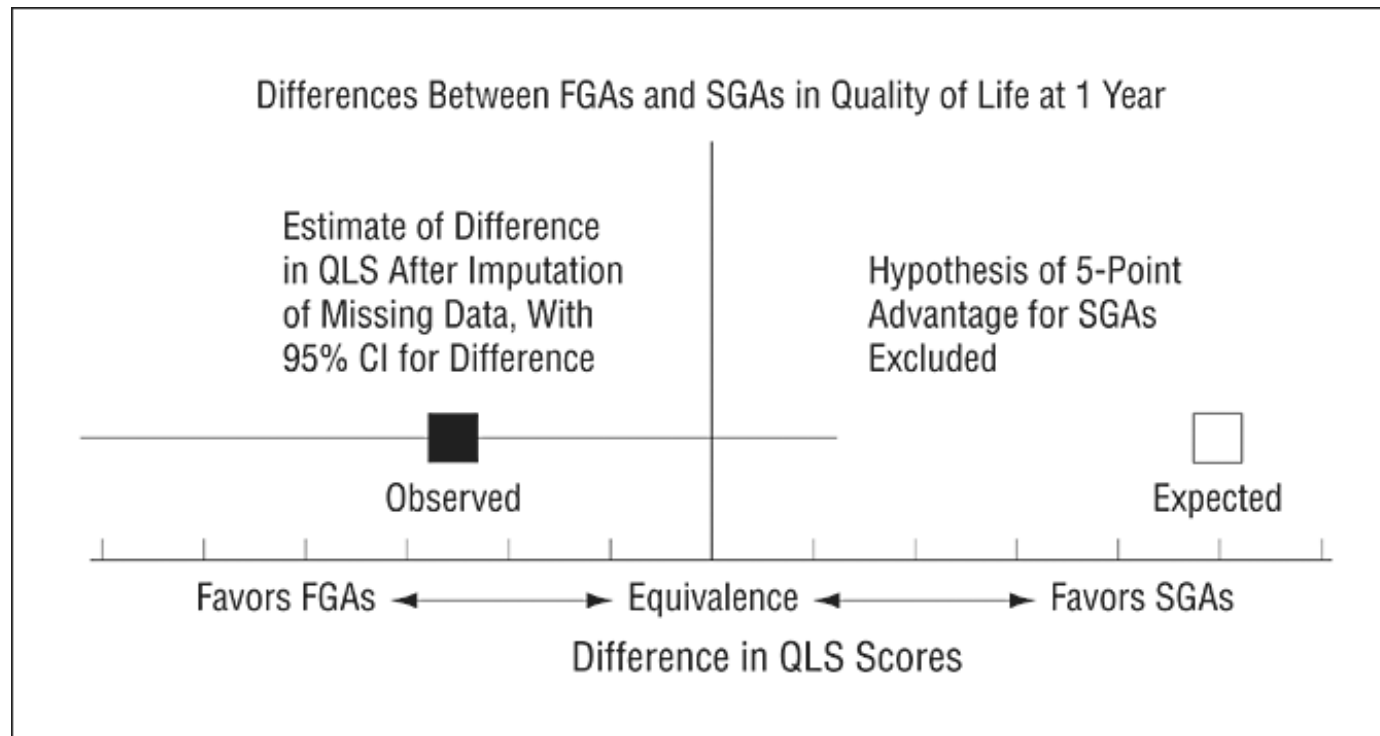
<b>Data</b>	<b>Estimate*</b>	<b>SE (95% CI)</b>	<b>P Value</b>
Primary ITT analysis across 3 points to 52 wk			
QLS total scores*	-1.7	1.4 (-4.5 to 1.1)	.24
QLS total scores after multiple imputations of missing data	-2.5	1.9 (-6.2 to 1.2)	
Secondary analyses of 12-wk QLS total scores			
ITT analysis	-2.0	1.7 (-5.3 to 1.4)	.31
Per-protocol analysis, excluding data from patients who had switched within the first 3 mo of the study	-3.0	1.9 (-6.7 to 0.6)	

Abbreviations: CI, confidence interval; ITT, intention-to-treat; QLS, Quality of Life Scale.

\*A negative parameter estimate means that participants in the first-generation antipsychotic arm are doing better. The hypothesis was plus 5 in favor of second-generation antipsychotics.

Jones, P. B. et al. Arch Gen Psychiatry 2006;63:1079-1087.

## Differences in Quality of Life Scale (QLS) scores at 1 year between patients taking first-generation antipsychotics (FGAs) and second-generation antipsychotics (SGAs)



Jones, P. B. et al. Arch Gen Psychiatry 2006;63:1079-1087.

## **Conclusioni CUtLASS 1**

Nelle persone con schizofrenia la cui terapia farmacologica è stata cambiata per motivi clinici, non vi sono svantaggi a 1 anno in termini di qualità di vita, sintomi, costi assistenziali se si sceglie di usare un AP1 invece che un AP2 (a parte la clozapina).

# **L'influenza delle pubblicazioni selettive di RCT sugli Antidepressivi sulla loro apparente efficacia**

Turner E.H. et al.

The New England Journal of Medicine, 358: 252-260, 2008

[www.nejm.org](http://www.nejm.org)

## **Background dello studio**

La Medicina basata su prove di efficacia è valida nella misura in cui le prove su cui si fonda sono complete e non distorte.

## **Metodologia**

Dati della FDA relativi agli studi effettuati su 12 AD nel periodo 1987-2004 su un totale di 12.564 pazienti.

Confronto negli esiti rilevati dalla FDA e quelli riportati nelle pubblicazioni.

Confronto nell'entità della differenza tra farmaco e placebo nelle analisi FDA e in quelle riportate nelle pubblicazioni.

## **Dati ottenuti da**

- FDA
- PubMed
- Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Contatti telefonici e via e-mail con i dipartimenti di informazione medica delle case farmaceutiche coinvolte

## **Risultati**

- Dei 74 studi registrati alla FDA, 23 (31%) non sono stati pubblicati
- Dei 38/74 studi (51%) che per la FDA davano risultati positivi, 37 erano stati pubblicati
- Dei rimanenti 36 studi (49%) che per l'FDA davano risultati negativi (24) o dubbi (12), 3 erano stati pubblicati come non positivi, 22 non erano stati pubblicati e 11 erano stati pubblicati con risultati diversi da quelli della FDA.



## Risultati

- Complessivamente, gli studi che la FDA giudicava come positivi avevano una probabilità di 12 a 1 di essere pubblicati (RR 11.7, CL 95%:6.2-22.0)
- 48/51(94%) studi pubblicati davano risultati positivi vs. 38/74 (51%) studi registrati FDA
- Per ciascuno dei 12 AD, almeno uno studio giudicato negativamente dalla FDA era o non pubblicato o presentato con esiti diversi

## **Risultati**

- 12564 pazienti coinvolti nei 74 RCT
- Dati su 3449 (27%) pazienti non pubblicati
- Dati su 1843 pazienti (15%) riportati in maniera diversa dall'esito primario FDA
- 11 articoli sono basati su analisi diverse da quelle inizialmente approvate dalla FDA
- Differenza nell'effetto: 0.37 negli studi pubblicati e 0.15 in quelli non pubblicati, (range di differenza 11- 69% (mediana 32%))

**Comparative efficacy and acceptability of  
12 new-generation antidepressant:  
a multiple-treatment meta-analysis**

Andrea Cipriani et al.

The Lancet

published online January 29, 2009 [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com)

## **Razionale e scopo dello studio**

Negli ultimi 20 anni sono stati prodotti diversi AD, molti dei quali sono simili tra loro per struttura e meccanismo d'azione

Alcuni sono me-too drugs: chimicamente simili a farmaci già esistenti dei quali sta scadendo il brevetto

Cipriani et al. analizzano tutti i RCT che confrontano 12 AD di nuova generazione in termini di efficacia e accettabilità nel trattamento delle fasi acute della depressione maggiore

## **Metodo**

Revisione sistematica di 117 RCT (25928 casi) condotti tra il 1991 e il 2007 sull'efficacia di uno dei seguenti AD per il trattamento acuto della depressione maggiore in adulti:

Bupropione, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, mirtazapina, paroxetina, reboxetina, sertralina e venlafaxina.

Esiti primari: percentuale di pazienti che rispondono e che abbandonano il trattamento

Dati analizzati con intention-to-treat-analysis

## Metodo

Sia il protocollo dello studio che tutti i dati sono liberamente consultabili sul sito [www.psychiatry.univr.it](http://www.psychiatry.univr.it)

Esclusi RCT con placebo o con donne con depressione post-partum

Dati ricercati attraverso l'archivio Cochrane, case farmaceutiche, agenzie ministeriali, gruppi di ricerca

Qualità metodologica: adeguata, dubbia, inadeguata, valutata da due ricercatori indipendenti.

Esclusione degli studi con qualità inadeguata.

## **Misure di esito e analisi dei dati**

Trattamento acuto: 8 settimane (range 6-12)

Esiti primari: tasso di drop-out e di risposta al trattamento

Risposta: proporzione di casi con una diminuzione di almeno il 50% vs. T 0 alla scala Hamilton (HDRS) o alla Montgomery-Asberg (MADRS) per la depressione o molto/moltissimo migliorati alla Scala di Valutazione Clinica Globale (CGI)

Dosi confrontate secondo il range (bassa, media, alta)

Analisi: Odds Ratio

## Misure di rischio

Rischio relativo: è il rapporto tra il rischio nel gruppo dei trattati e il rischio nel gruppo dei controlli

Se il trattamento non ha effetto, il rischio relativo è uguale a 1

Se il trattamento sperimentale ha un effetto protettivo, il RR è minore di 1



## Misure di rischio

Odds Ratio: è una misura di effetto relativo, simile al RR.

Un Odd è un rapporto di due probabilità complementari: la probabilità che accada un evento (rischio) su quella relativa al fatto che questo evento non accada (sopravvivenza)

Un OR è il rapporto tra l'odd nel gruppo dei trattati con l'odd nel gruppo dei controlli

L'OR approssima il RR quando il rischio di un evento nei gruppi a confronto è piccolo

## OR, RR

		Sperimentale	Controllo
Evento	+	a	c
	-	b	d

$$\checkmark \text{ OR} = A:B/C:D$$

$$\checkmark \text{ RR} = A : (A+B)/C:(C+D)$$

## **Risultati**

117 RCT e 25928 pazienti

63% condotti in nord America o Europa

Durata media degli studi: 8.1 settimane

12% dei RCT duravano più di 12 settimane

Numero medio di partecipanti: 109.8 (9-357)

53% dei RCT avevano almeno 100 partecipanti

45% includevano casi di età entro i 65 anni

34% dei RCT erano stati condotti su pazienti ambulatoriali

10% dei RCT era di qualità adeguata

scaricato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)  
**Efficacia ed accettabilità vs. fluoxetina**

	OR risposta	OR drop out
Bupropione	0.93 (0.77-1.11)	1.12 (0.92-1.36)
Citalopram	0.91 (0.76-1.08)	1.11 (0.91-1.37)
Duloxetina	1.01 (0.81-1.27)	0.84 (0.64-1.10)
Escitalopram	0.76 (0.65-0.89)	1.19 (0.99-1.44)
Fluvoxamina	1.02 (0.81-1.30)	0.82 (0.62-1.07)
Milnacipran	0.99 (0.74-1.31)	0.97 (0.69-1.32)
Mirtazapina	0.73 (0.60-0.88)	0.97 (0.77-1.21)
Paroxetina	0.98 (0.86-1.12)	0.91 (0.79-1.05)
Reboxetina	1.48 (1.16-1.90)	0.70 (0.53-0.92)
Sertralina	0.80 (0.69-0.93)	1.14 (0.96-1.36)
Venlafaxina	0.78 (0.68-0.90)	0.94 (0.81-1.09)

OR Risposta >1 o OR drop-out < 1 = meglio fluoxetina

## **Conclusioni**

Escitalopram e sertralina sono risultati essere gli AD con maggiore efficacia e migliore accettabilità.

Escitalopram è ancora coperto da brevetto (venne commercializzato poco prima dello scadere del brevetto del citalopram da cui deriva)

Sertralina è generico e dunque costa meno

## **Conclusioni/limiti**

Reboxetina, fluvoxamina, paroxetina e duloxetina risultano essere gli AD meno efficaci e accettabili nel trattamento acuto della pressione maggiore.

Si tratta di dati da studi di durata limitata.

Sono studi con scarse informazioni su randomizzazione e assegnazione dei casi.

Vi potrebbero essere bias da sponsorizzazione.