

Proposta di studio

Trattamento della GVHD cronica refrattaria: revisione sistematica della letteratura, analisi critica e proposte per il futuro

Autori

Giovanni Pomponio, MD (1)

Jacopo Olivieri, MD (2)

Lucia Manfredi, MD (1)

Laura Postacchini, MD (1)

Silvia Tedesco, MD (1)

Attilio Olivieri, MD (2)

1. Clinica Medica, Università Politecnica delle Marche
2. Clinica Ematologica, Università Politecnica delle Marche

Background

Il trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (Allogeneic Stem Cell Transplantation, ASCT), è un'importante modalità di trattamento per numerose neoplasie ematologiche. Spesso l'ASCT costituisce l'unica possibilità terapeutica realmente curativa per la patologia tumorale da trattare. L'efficacia terapeutica dell'ASCT nell'indurre remissioni prolungate con ridotta incidenza di recidive è tuttavia controbilanciata dalla presenza di una tossicità precoce (transplant-related mortality, TRM) e tardiva (non-relapse mortality, NRM).

La malattia da trapianto verso l'ospite (Graft-versus-Host disease, GVHD) è una complicanza dell'ASCT caratterizzata da perdita di tolleranza verso i tessuti dell'organismo ricevente da parte delle cellule trapiantate, con conseguente aggressione autoimmune di vari organi e apparati e compromissione della funzione degli stessi con fibrosi. La variante cronica di GVHD (cGVHD) rappresenta la causa più frequente di NRM e si verifica nel 30-50% di ASCT.

Il trattamento di prima linea della cGVHD è costituito da steroidi ad alte dosi. Circa la metà dei pazienti non risponde a tale approccio terapeutico e richiede l'utilizzo di una terapia di seconda linea (in associazione o da sola): numerosi sono stati gli agenti testati in questo setting in studi di fase II, ma nessuno in studi di fase III. Il trattamento della GVHD cronica refrattaria (cGVHD-REF) rappresenta un "unmet clinical need". Attualmente non vi sono trattamenti standard per la terapia di seconda linea della cGVHD-REF, in quanto l'evidenza si basa su studi di fase II o retrospettivi e la decisione terapeutica spetta pertanto a preferenze personali del medico.

La ricerca clinica nella terapia di seconda linea della GVHD cronica presenta alcuni ostacoli: le manifestazioni cliniche sono proteiformi e variabili; il decorso clinico è imprevedibile; le popolazioni sono eterogenee per caratteristiche cliniche, malattie di base, co-trattamenti, terapie pregresse, patologie concomitanti; i meccanismi patogenetici delle diverse forme sono largamente sconosciuti e forse pleiotropici; vi è incostante accordo tra i centri sui criteri e gli strumenti da impiegare per la diagnosi, la stratificazione prognostica, la misurazione degli outcome, la definizione di minimo miglioramento clinicamente significativo.

Per supportare l'attività di ricerca in questo ambito, il NIH Consensus Development Project per la cGVHD ha pubblicato nel 2006 una serie di raccomandazioni per quanto riguarda il disegno di clinical trials nella cGVHD, suddiviso in in sette domini (Martin PJ, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2006 May;12(5):491-505.):

1. Criteri di arruolamento
2. Stratificazione prognostica
3. Modalità di trattamento
4. Raccolta dati
5. Definizione di response-rate
6. Scelta degli outcome
7. Analisi biostatistica

Negli anni recenti, sono state prodotte almeno 3 linee guida per il trattamento della cGVHD (Ruutu T, et al. Bone Marrow Transplant. 2013, in press: doi: 10.1038/bmt.2013.107; Dignan FL, et al. Br J Haematol. 2012 Jul;158(1):46-61; Wolff D, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2011 Jan;17(1):1-17). In tutti i casi, l'evidenza a riguardo del trattamento della cGVHD-REF è stata ritenuta insufficiente per fornire raccomandazioni solide. Inoltre gli autori non erano neppure in grado di escludere nessun trattamento testato come inefficace. Le linee guida internazionali per GVHD sottolineano la rarità di studi clinici randomizzati in questa patologia ed in particolare nel setting della cGVHD-REF. È noto che gli studi non randomizzati tendono a sovrastimare l'efficacia del trattamento sperimentale (vedi tabella seguente):

Referenza	Descrizione	Risultati
Chalmers 1977	32 studi su anticoagulazione in IMA	RRR (coorte retr.): Sovrastima del 35% vs RCTs RRR (coorte pros.): Sovrastima del 6% vs RCTs
Sacks 1982	106 studi su 6 interventi	Il 20% degli RCTs dimostra un beneficio del trattamento vs il 79% dei non-RCTs. Il RR di morte nel gruppo sperimentale è da 1.8 a 2.2 negli RCTs vs non RCTs
Carroll 1996	36 studi sulla stimolazione transcutanea nel dolore post-operatorio	Inefficace nel 85% degli RCTs Efficace nel 89% dei non-RCTs

Obiettivi dello studio

Gli obiettivi dello studio sono I seguenti:

- Eseguire una ricerca sistematica degli studi riguardanti i trattamenti sistemici per cGVHD-REF
- Valutare la qualità degli studi in base alle raccomandazioni NIH del 2006
- Verificare se gli studi pubblicati dopo le raccomandazioni NIH del 2006 hanno migliore qualità metodologica rispetto agli studi pubblicati prima
- Ottenere misure di efficacia "pooled" per ogni intervento rilevante per il trattamento della cGVHD-REF
- Verificare se esistono correlazioni tra caratteristiche metodologiche degli studi e misure di efficacia

PICO

Population: pazienti con GVHD cronica che hanno già effettuato un trattamento sistemico di prima linea.

Intervention: qualsiasi trattamento sistemico di 2° linea (ECP inclusa).

Control: randomizzato o non randomizzato (ad es. corte storica, caso-controllo, etc.).

Outcome primario: risposta globale

Outcome secondari: altre misure di efficacia a breve termine (risposta organo-specifica, riduzione del trattamento steroideo, discontinuazione di tutti i trattamenti immunosoppressivi); overall survival, transplant-related mortality, disease-free survival riguardante la malattia di base; misure di tossicità (% pazienti con eventi avversi severi, on-treatment mortality).

Metodi

TIPOLOGIA DEGLI STUDI

Le linee guida internazionali per GVHD sottolineano la rarità di studi clinici randomizzati in questa patologia ed in particolare nel setting della cGVHD-REF. Pertanto verranno inclusi sia gli studi randomizzati che non randomizzati; ogni tipologia di studio sarà analizzata indipendentemente. Per quanto riguarda gli studi non randomizzati, verranno inclusi tutti gli studi prospettici e tutti gli studi retrospettivi con almeno 3 casi trattati. Verranno esclusi case reports.

SELEZIONE DEI PARTECIPANTI

Verranno inclusi pazienti di entrambi i sessi, adulti e pediatrici con diagnosi di GVHD cronica con indicazione ad un trattamento sistemico di seconda linea dopo un trattamento sistemico di prima linea comprendente steroidi.

TIPI DI INTERVENTO

Qualsiasi trattamento sistemico di seconda linea della GVHD cronica; sono esclusi trattamenti topici (corticosteroidi inalatori, per uso cutaneo e gastrointestinale, fototerapia semplice). Allo scopo di selezionare i trattamenti più rilevanti, saranno esclusi gli interventi con meno di 3 studi pubblicati nell'intervallo di ricerca o con un numero di pazienti trattati inferiore a 30.

RICERCA BIBLIOGRAFICA ELETTRONICA

Verrà effettuata nel database di Medline (Pubmed) utilizzando una strategia di ricerca ampia per identificare studi prospettici o retrospettivi che abbiano valutato il trattamento sistemico della cGVHD refrattaria a steroidi. I seguenti termini verranno utilizzati (articoli pubblicati in lingua inglese):

«Chronic» AND «Graft vs. Host Disease [MeSH]» AND «Treatment»

RICERCA MANUALE

Le citazioni bibliografiche in ogni articolo potranno essere utilizzate per identificare altri studi rilevanti al nostro fine. Inoltre potranno essere contattati esperti clinici del setting in questione per venire a conoscenza di studi in corso o non pubblicati.

SELEZIONE DEGLI STUDI

La prima fase di screening sarà molto inclusiva. Un autore escluderà tutti gli articoli chiaramente ineligibili in base a titolo e abstract. Per gli studi di cui non è possibile escludere l'ineligibilità in base a titolo e abstract sarà recuperato il full-text per definire la potenziale eleggibilità. Nella seconda fase saranno recuperati tutti i full-text degli articoli potenzialmente eleggibili. Due autori valuteranno indipendentemente gli studi per deciderne

l'eligibilità; eventuali discordanze saranno risolte con discussione. Nella terza fase, saranno esclusi gli studi i cui interventi hanno meno di 3 studi pubblicati nell'intervallo di ricerca o con un numero totale di pazienti trattati inferiore a 30.

VALUTAZIONE METODOLOGICA DEGLI STUDI

Gli studi verranno valutati per quanto riguarda la qualità metodologica. Due partecipanti estrarranno raccomandazioni dal documento del consensus NIH riguardante i criteri per trial clinici (Martin PJ, Biol Blood Marrow Transplant. 2006 May;12(5):491-505). Quattro partecipanti valuteranno l'aderenza degli articoli selezionati alle raccomandazioni del consensus NIH (per ogni valutazione saranno possibili solo 2 scelte: sì/no); eventuali discordanze saranno risolte con majority rule (in caso di 3 valutatori concordanti) o discussione (in caso di 2 valutatori concordanti).

ESTRAZIONE DEI DATI

Gli studi verranno valutati per quanto riguarda outcome clinici specifici. Verranno estratti dati riguardanti l'efficacia globale e organo-specifica dei vari trattamenti e la tossicità del trattamento in questione. Almeno due partecipanti estrarranno misure di efficacia (risposta globale, risposta organo-specifica per cute, polmoni, tratto gastro-intestinale e fegato, altre misure di efficacia riportate), di tossicità (percentuale pazienti con eventi avversi severi, on-treatment mortality), rilevanti caratteristiche bibliografiche (anno e rivista di pubblicazione, tipo di pubblicazione, tipo di sponsor, studio prospettico/retrospettivo, etc.); eventuali discordanze saranno risolte con discussione.

METODI STATISTICI

Per la meta-analisi, le proporzioni (eventi risposta o tossicità/totali) saranno trasformate in quantità secondo la trasformazione di Freeman-Tukey allo scopo di stabilizzarne la varianza. In questo modo sarà possibile applicare a questi dati i comuni metodi meta-analitici, ad es. analizzarli con un modello ad effetti casuali). Sarà valutata l'eterogeneità statistica con un test I² e la possibilità di un bias di pubblicazione attraverso un metodo grafico (Begg and Egger funnel plot). La stima combinata della media delle proporzioni sarà calcolata con la trasformazione inversa della media delle quantità pesate. Saranno effettuate analisi di sottogruppi per ogni tipologia di intervento.

Saranno poi applicati metodiche di metaregressione per identificare eventuali correlazioni tra caratteristiche bibliografiche e metodologiche rilevanti degli studi e misure di efficacia. Il numero ed il tipo delle analisi statistiche di meta-regressione pre-specificate sarà limitato e sarà definito in un successivo addendum (prima in ogni caso di qualsiasi analisi statistica o altra elaborazione dei dati).

ADDENDUM

Sono stati estratte dalla Consensus NIH 2006 i seguenti "Criteri di qualità per nuovi studi clinici sulla cGVHD"

POPOLAZIONE
<ul style="list-style-type: none">• I criteri diagnostici per GVHD sono definiti?
<ul style="list-style-type: none">• La distinzione tra forma acuta e cronica di GVHD è su base clinica?
<ul style="list-style-type: none">• Vi è un riferimento bibliografico dei criteri diagnostici?
<ul style="list-style-type: none">• Viene considerata la sindrome da overlap?
<ul style="list-style-type: none">• È stata riportata una classificazione di severità all'esordio di malattia?
<ul style="list-style-type: none">• Riportare il riferimento bibliografico di classificazione di severità
<ul style="list-style-type: none">• I siti da valutare sono chiaramente definiti?
<ul style="list-style-type: none">• Le manifestazioni irreversibili sono considerate separatamente?
CRITERI DI INCLUSIONE
<ul style="list-style-type: none">• Lo studio riguarda anche pazienti pediatrici?
<ul style="list-style-type: none">• E' riportato il n° di pazienti pediatrici (<14aa) arruolati?
<ul style="list-style-type: none">• Quanti pazienti pediatrici arruolati?
<ul style="list-style-type: none">• I pazienti pediatrici sono analizzati separatamente?
CRITERI PER TERAPIA DI SECONDA LINEA
<ul style="list-style-type: none">• Vi è una chiara distinzione tra terapia di prima e seconda linea?
<ul style="list-style-type: none">• Sono stati specificati chiaramente (dose e tempo) i criteri per il trattamento di seconda linea?
<ul style="list-style-type: none">• Sono stati inclusi i pazienti steroide-dipendenti?
<ul style="list-style-type: none">• Sono stati inclusi i pazienti steroide-intolleranti?
CRITERI DI ESCLUSIONE
<ul style="list-style-type: none">• Infezione non controllata
<ul style="list-style-type: none">• E' presente una definizione di infezione non controllata?
<ul style="list-style-type: none">• Incapacità di tollerare l'intervento terapeutico
<ul style="list-style-type: none">• E' presente una definizione di incapacità di tollerare l'intervento terapeutico?
<ul style="list-style-type: none">• Malattia neoplastica recidivante/in progressione
<ul style="list-style-type: none">• Gravidanza/allattamento
<ul style="list-style-type: none">• Aspettativa di vita
<ul style="list-style-type: none">• E' presente una definizione di aspettativa di vita?
<ul style="list-style-type: none">• Assenza di consenso informato
INTERVENTO
<ul style="list-style-type: none">• E' riportata una schedula di trattamento iniziale?
<ul style="list-style-type: none">• E' riportato il monitoraggio dei livelli plasmatici del farmaco?

<ul style="list-style-type: none"> • Sono previste modificazioni della schedula trattamento in base a tossicità?
<ul style="list-style-type: none"> • Sono previste modificazioni della schedula trattamento riproducibile in base a risposta?
<ul style="list-style-type: none"> • Sono stati considerati eventuali altri trattamenti immunosoppressori ammessi?
<ul style="list-style-type: none"> • E' previsto un protocollo per la modifica (riduzione) della dose di steroide (tapering)?
<ul style="list-style-type: none"> • E' previsto un protocollo per la modifica della dose di altri immunosoppressori oltre allo steroide?
<ul style="list-style-type: none"> • Vi sono indicazioni per la gestione della terapia di supporto?
<ul style="list-style-type: none"> • Sono riportate indicazioni per la prevenzione delle infezioni opportunistiche?
RACCOLTA DATI
<ul style="list-style-type: none"> • Per quanto riguarda la risposta, la raccolta dei dati è stata effettuata ad intervalli prestabiliti (calendar-driven)?
<ul style="list-style-type: none"> • Per quanto riguarda la tossicità (eventi avversi, treatment failure), la raccolta dati è stata effettuata in seguito a segnalazione dell'evento (event-driven)?
<ul style="list-style-type: none"> • Sono state utilizzate CRF (Case report forms) standardizzate?
<ul style="list-style-type: none"> • Dose del farmaco
<ul style="list-style-type: none"> • Dose di steroide basale
<ul style="list-style-type: none"> • Modificazioni della dose di steroidi
<ul style="list-style-type: none"> • Severità della cGVHD
<ul style="list-style-type: none"> • Terapia immunosoppressiva concomitante (oltre gli steroidi)
<ul style="list-style-type: none"> • Eventi avversi
<ul style="list-style-type: none"> • Gradazione eventi avversi
<ul style="list-style-type: none"> • Correlazione eventi avversi al trattamento
OUTCOME-ENDPOINT
<ul style="list-style-type: none"> • E' stato definito un endpoint primario?
<ul style="list-style-type: none"> • Quale endpoint primario?
<ul style="list-style-type: none"> • La risposta al trattamento è stata valutata?
<ul style="list-style-type: none"> • Risposta globale riportata?
<ul style="list-style-type: none"> • Risposta organo-specifica riportata?
<ul style="list-style-type: none"> • Sono state utilizzate misure oggettive (scale cliniche, es. strumentali, etc.) ai fini della definizione di risposta al trattamento?
<ul style="list-style-type: none"> • E' stata definito un margine clinicamente significativo per la definizione di risposta parziale?
<ul style="list-style-type: none"> • La risposta è stata valutata ad un timing predefinito?
<ul style="list-style-type: none"> • E' stata riportata la sopravvivenza globale (overall survival)?
<ul style="list-style-type: none"> • Sono stati definiti criteri per "treatment failure"?
<ul style="list-style-type: none"> • E' stata valutata la durata della risposta?
<ul style="list-style-type: none"> • Sono state riportate le cause di morte?
<ul style="list-style-type: none"> • E' stata riportata la sopravvivenza libera da recidiva (relapse-free survival)?

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• E' stata riportata la mortalità legata al trapianto (transplant-related mortality)? |
| <ul style="list-style-type: none">• E' stato riportato un calcolo del sample size? |

ANALISI STATISTICHE

ADERENZA ALLE RACCOMANDAZIONI PRE- E POST- CONSENSUS

L'aderenza alle raccomandazioni pre- e post- consensus sarà valutata globalmente per tutti i criteri della tabella indicata che prevedono una risposta sì/no. Per la categorizzazione dei lavori pre- e post- consensus è stata individuata la data del 1° gennaio 2008, supponendo che un intervallo di circa 2 anni sia sufficiente per l'adeguamento degli studi in corso. Per ogni raccomandazione sarà ottenuta una odds ratio di aderenza pre- e post consensus, con relativo valore di significatività statistica (chi-quadro o test di fisher). I dati saranno analizzati globalmente e la significatività globale sarà valutata correggendo per la false discovery rate. Saranno effettuate sensitivity analyses in base a differenti date per la categorizzazione pre- e post- (per qualsiasi anno dell'intervallo di ricerca)

ANALISI DI META-REGRESSIONE

Nell'ipotesi che *methodological flaws* possano produrre sovrastima dell'efficacia del trattamento sperimentale, ci soffermeremo in particolare ad analizzare correlazioni tra i seguenti ambiti di raccomandazioni e risposta globale per quanto riguarda i nostri studi:

Outcome

Raccolta dati *calendar driven*

Misure oggettive risposta al trattamento

Definizione margine risposta parziale

Risposta valutata timing predefinito

Valutazione durata risposta

Definizione di cGVHD refrattaria incompleta o imprecisa

I criteri diagnostici per GVHD sono definiti?

È stata riportata una classificazione di severità della GVHD all'esordio?

Vi è una chiara distinzione tra terapia di prima e seconda linea per la cGVHD?

Sono stati specificati chiaramente (dose e tempo di esposizione) i criteri per il fallimento della terapia di prima linea (refrattarietà)?

Incompleta descrizione dei trattamenti concomitanti o di supporto

Sono riportate indicazioni sull'uso di altri trattamenti immunosoppressori concomitanti?

Vi sono indicazioni per la gestione della terapia di supporto?

Sono riportate indicazioni per la prevenzione delle infezioni opportunistiche?

È riportata almeno una valutazione su una qualsiasi modifica della terapia immunosoppressiva concomitante rispetto al basale?

E' previsto un protocollo per la modifica della dose di altri immunosoppressori oltre allo steroide?

Incompleta descrizione delle schedula del trattamento principale

E' riportata una schedula di trattamento iniziale?

Sono previste modificazioni della schedula di trattamento in base alla tossicità?

Sono previste modificazioni della schedula di trattamento in base alla risposta?

E' previsto un protocollo per la modifica (riduzione) della dose di steroide (tapering)?

Inoltre, a scopo esplorativo, ulteriori analisi di meta-regressione riguarderanno:

- La tipologia di raccolta dati (prospettica – retrospettiva)
- La numerosità della casistica
- L'inclusione di pazienti pediatrici
- Il tipo di sponsorship (farmaceutico – non farmaceutico)
- La rivista di pubblicazione (in base a impact factor)