

SCLEROSI MULTIPLA DIMETILFUMARATO FINGOLIMOD E TERIFLUNOMIDE A CONFRONTO IN TERMINI DI NNT

Una recente analisi, pubblicata su “Multiple Sclerosis and Related Disorders” pone a confronto tre terapie orali modificanti la malattia (DMTs) impiegate per il trattamento della sclerosi multipla (SM) recidivante remittente (RRSM) – ossia dimetilfumarato (DMF), fingolimod e teriflunomide – e dimostra effetti ampiamente comparabili in termini di “number needed to treat” (NNT), offrendo osservazioni clinicamente rilevanti che possono aiutare le decisioni di trattamento.



20 novembre 2016

Una recente analisi, pubblicata su “Multiple Sclerosis and Related Disorders” pone a confronto tre terapie orali modificanti la malattia (DMTs) impiegate per il trattamento della sclerosi multipla (SM) recidivante remittente (RRSM) – ossia dimetilfumarato (DMF), fingolimod e teriflunomide – e dimostra effetti ampiamente comparabili in termini di “number needed to treat” (NNT), offrendo osservazioni clinicamente rilevanti che possono aiutare le decisioni di trattamento.

«Ognuno di questi tre DMTs ha dimostrato un’efficacia significativa rispetto a diversi marker di attività di malattia della SM in ampi trial randomizzati controllati (RCT) condotti su pazienti affetti da RRSM» premettono gli autori, coordinati da **Mark S. Freedman**, dell’Ottawa Hospital research Institute - University of Ottawa (Canada).

«Nella maggior parte dei Paesi» ricordano «DMF e teriflunomide sono tipicamente indicate come terapie di prima linea in pazienti con malattia attiva, mentre fingolimod è generalmente riservato a terapia di seconda linea in pazienti con malattia attiva, sebbene sia approvato come opzione di prima linea negli Stati Uniti».

Problemi metodologici dei confronti indiretti

Dato il crescente uso dei DMTs orali nel trattamento della RRMS, aggiungono, è di interesse ottenere informazioni sull'efficacia comparativa di questi tre farmaci. «In assenza di trial clinici “testa a testa”, gli studiosi spesso comparano l'efficacia dei farmaci sulla base delle riduzioni relative degli endpoint specifici di studio, comunemente in termini di tassi annualizzati di recidiva, allo scopo di informare le proprie decisioni prescrittive» spiegano.

«Le riduzioni di rischio relativo sono comunemente utilizzate in quanto sono semplici da calcolare, possono essere facilmente interpretate, offrono mezzi utili per ricapitolare le prove e sono spesso la misura di scelta riportata nelle documentazioni regolatorie» affermano Freedman e colleghi.

In ogni caso – sottolineano - questi confronti possono essere influenzati da differenze nella gravità della malattia tra le popolazioni dello studio e da riduzioni relative che possono aumentare gli effetti del trattamento quando i tassi complessivi degli eventi sono bassi.

Inoltre – continuano - la popolazione arruolata nei trial clinici della SM si è evoluta nel corso delle ultime due decadi con un trend discendente riguardo i tassi di recidiva, ampiamente dovuto ai miglioramenti nella diagnosi precoce e all'introduzione dei nuovi DMTs. Ciò può avere avuto un considerevole impatto quando gli studi di confronto sono stati condotti su studi effettuati in differenti momenti temporali.

Il ricorso al “number needed to treat”

«Dunque l'uso di una singola misura di grandezza di efficacia può portare a errori» sostengono gli autori. «Date queste difficoltà, è stato raccomandato di utilizzare come criteri di valutazione sia la riduzione di rischio relativo sia la riduzione di rischio assoluto (e il suo inverso, ossia l'NNT) in ogni confronto incrociato fra trial, allo scopo di fornire una più affidabile misura di efficacia comparativa e pertanto di “guadagno terapeutico”».

«L'NNT è uno strumento statisticamente valido e basato per la valutazione di efficacia comparativa di terapie differenti e può fornire ai medici una semplice valutazione dell'efficacia potenziale di un trattamento, di aiuto nelle decisioni di pianificazione dei trattamenti».

I risultati delle analisi post hoc di sei studi pivotali

«Pertanto» spiegano gli studiosi «abbiamo effettuato analisi post hoc di dati individuali e raggruppati di studi pivotali di DMF (DEFINE, CONFIRM), fingolimod (FREEDOMS, FREEDOMS II) e teriflunomide (TEMSE, TOWER) allo scopo di determinare i rispettivi NNT per prevenire recidive, recidive più gravi (come quelle che portano a ricovero ospedaliero o richiedono corticosteroidi per via endovenosa) o il peggioramento della disabilità».

Le riduzioni relative più alte sono stati segnalate per DMF e fingolimod rispetto a placebo rispetto alle ricadute complessive e quelle richiedenti corticosteroidi per via endovenosa in entrambi gli studi singoli e aggregati. Tuttavia, gli NNT per ogni risultato sono stati simili per DMF e teriflunomide, con NNT marginalmente più bassi osservati con fingolimod.

Al contrario, per le recidive che richiedevano il ricovero le riduzioni relative erano più alte e gli NNT erano sostanzialmente inferiori per teriflunomide rispetto a DMF. Per fingolimod ci sono stati risultati incoerenti tra i due studi circa le recidive che richiedevano il ricovero in ospedale; pertanto, le conclusioni comparative rispetto a DMF o teriflunomide non si sono potute stabilire chiaramente.

Il rischio di peggioramento della disabilità è risultato significativamente ridotto in entrambi gli studi condotti con teriflunomide, ma solo in un singolo studio per DMF (DEFINE) e fingolimod (FREEDOMS). Gli NNT per evitare che un paziente andasse incontro a peggioramento della disabilità erano simili nei trial DEFINE, FREEDOMS, TEMSO e TOWER ma erano più alti nel CONFIRM e nel FREEDOMS II.

Le informazioni più affidabili in assenza di confronti testa a testa

«Idealmente» osservano gli autori «per una robusta valutazione di efficacia comparativa sarebbero necessari trial clinici controllati “testa a testa” così da stabilire conclusioni definitive. D’altra parte tali studi sono condotti raramente per varie ragioni e pertanto spesso ci si deve affidare a confronti indiretti come quello qui riportato».

«Sia la riduzione del rischio relativo sia le analisi NNT hanno vantaggi e svantaggi. Ogni misura “cattura” un differente aspetto (relativo e assoluto) del trial. Pertanto è forse importante considerare entrambi i metodi di analisi nel fare confronti incrociati in modo da avere un quadro completo dell’efficienza del trattamento» commentano Freedman e colleghi.

In sintesi, concludono, queste analisi post hoc dei dati da trial clinici individuali dei tre DMTs considerati e dei rispettivi dati raggruppati dimostrano effetti confrontabili lungo i vari outcomes clinici chiave, come stabilito dalle valutazioni NNT. Queste osservazioni peraltro offrono informazioni aggiuntive sul guadagno terapeutico al di là di valutazioni informali di sola riduzione relativa.

Giorgio Ottone

Freedman MS, Montalban X, Miller AE, et al. Comparing outcomes from clinical studies of oral disease-modifying therapies (dimethyl fumarate, fingolimod, and teriflunomide) in relapsing MS: assessing absolute differences using a number needed to treat analysis. *Mult Scler Rel Disord*, 2016;10:204-12.