

FOCUS SULLA SCLEROSI MULTIPLA IN SARDEGNA

Cagliari, 8 giugno 2017



***Rischio- beneficio delle terapie per la Sclerosi
Multipla Recidivante Remittente: una revisione
sistematica e una metanalisi***

Lo scenario...

Fattori che contribuiscono alla complessità del processo decisionale nella scelta della terapia della SM

- Avvento di nuovi e costosi trattamenti innovativi con meccanismi d'azione non sovrapponibili, diversi profili di sicurezza e di efficacia
- Carezza di dati di sicurezza a lungo termine per i nuovi trattamenti disponibili
- Assenza di linee guida basate su studi di pratica clinica
- Assenza di indicatori di efficacia validi
- Assenza di studi head to head
- Non confrontabilità tra gli studi (disegno, selezione della popolazione, endpoint, bias...)

Necessità di governare l'accesso alle cure sulla base di dati di EBM disponibili per garantire outcomes di salute e certificare la qualità delle scelte mediche



Selezione dei trattamenti basata sulle migliori evidenze disponibili sul beneficio/rischio di ogni trattamento

Approccio EBM nella prescrizione

- *Analisi delle evidenze scientifiche primarie e secondarie*
- *Valutazione degli endpoint principali o surrogati*
- *Valutazione del disegno dello studio*
- *Valutazione della corretta selezione della popolazione*
- *Valutazione dei bias*

Evidenze scientifiche **secondarie devono essere il driver delle scelte cliniche**

Gli indicatori quantitativi di efficacia

- **NNT**: numero dei pazienti che devono essere trattati con una terapia rispetto ad un'altra affinché un paziente vada incontro ad un outcome di interesse in più in uno specifico periodo di tempo
- **'number needed to treat to benefit' (NNTB)**: usato per outcomes favorevoli
- **'number needed to treat to be harmed' (NNTH)**: usato per outcomes sfavorevoli
- **'likelihood to be helped or harmed' (LHH)**: rapporto NNTH/NNTB

NNTB: bassi valori indicano un outcome migliore

NNTH: alti valori indicano rischio minore

LHH: valori > 1 i benefici attesi superano i possibili danni

Misure assolute di effetto che considerano i rischi basali (es. in assenza di trattamento)



CNS Drugs
DOI 10.1007/s40263-016-0377-9



SYSTEMATIC REVIEW

Benefit–Risk of Therapies for Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis: Testing the Number Needed to Treat to Benefit (NNTB), Number Needed to Treat to Harm (NNTH) and the Likelihood to be Helped or Harmed (LHH): A Systematic Review and Meta-Analysis

Diogo Mendes^{1,2}  · Carlos Alves^{1,2} · Francisco Batel-Marques^{1,2}

***CNS Drugs* Impact Factor: 5.1**

© Springer International Publishing Switzerland 2016

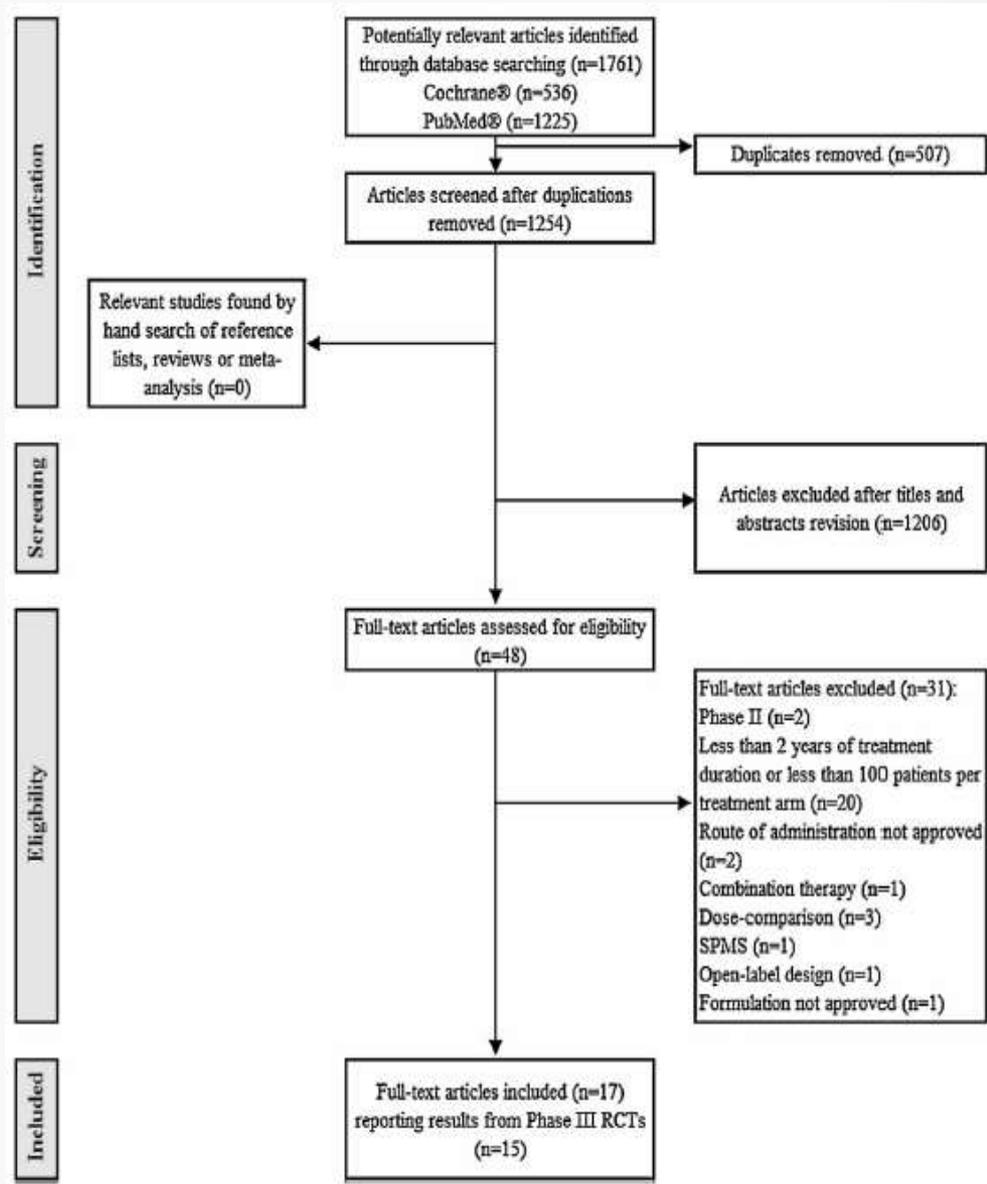
May 2016:

Systematic review

(PubMed and Cochrane
Central Register of
Controlled Trials databases)

**to identify phase III,
randomized controlled
trials with a duration of
≥ 2 years**

Fig. 1 Flow diagram of studies
through the systematic review
process. RCT randomized
controlled trial, SPMS
secondary progressive multiple
sclerosis



Trattamenti e Outcomes

First-line DMTs:

- Dimethyl fumarate
- Glatiramer acetate
- IFN β -1a SC
- IFN β -1a IM
- IFN β -1b
- Teriflunomide

Second-line DMTs or highly active RRMS:

- Alemtuzumab
- Fingolimod
- Natalizumab

Efficacy outcomes

(ARR)

Annualized relapse rate

(PPRF)

Proportion of patients remaining relapse-free

(PP-FCDPS3M)

Proportion of patients remaining free of confirmed disability progression sustained for 3 months as measured at 2 years from study initiation

Safety outcomes

(SAE)

Any serious adverse event

(AE)

Any adverse event

(AELD)

Adverse event leading to discontinuation of study drug

Caratteristiche degli studi inclusi

| STUDIO | TRATTAMENTO | COMPARATOR | OUTCOME | FONTE FINANZIAMENTO |
|----------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------|---------------------|
| AFFIRM 2006 | Natalizumab | Placebo | CDPS3M.PPR | Biogen and Elan |
| BEYOND 2009 | Glatiramer | IFNb-1b 250 e 500 µg SC | PPR | Bayer |
| CARE-MS I 2012 | Alemtuzumab | IFN B -1a 44 µg SC | CDPS6M, PPR | Genzyme |
| CARE-MS II 2012 | Alemtuzumab | IFN B -1a 44 µg SC | CDPS6M, PPR | Genzyme |
| CONFIRM 2012 | DMF 240mg | Glatiramer* | ARR | Biogen |
| COPILYMER 1 MS Group 1995 | GLatiramer | Placebo | ARR | Teva |
| DEFINE 2012 | DMF | Placebo | PRR | Biogen |
| FREEDOMS 2010 | Fingolimod | Placebo | ARR | Novartis |
| FREEDOMS II 2014 | Fingolimod | Placebo | ARR | Novartis |
| IFNB MS Groups 1993 | IFN b-1b | Placebo | ARR, PRR-F | Triton Biosciences |
| MSCRG 1996 | IFNb-1aIM | Placebo | CDPS6M | Biogen |
| PRISMS 1998 | IFNb-1aSC 22 µg e 44 µg | Placebo | PRR | Ares Serono |
| TEMSO 2011 | Teriflunomide | Placebo | ARR | Sanofi Aventis |

*Braccio di riferimento, no studio head to head

ARR annualized relapse rate, CDPS3M confirmed disability progression sustained for 3 months, CDPS6M confirmed disability progression sustained for 6 months, PPR proportion of patients with relapse, PPR-F proportion of patients remaining relapse free

Valutazione della qualità degli studi inclusi: riassunto sul rischio di bias

| Study | Selection bias | | Performance bias | Detection bias | Attrition bias | Reporting bias | Other bias |
|--------------------------------|----------------------------|------------------------|--|--------------------------------|-------------------------|---------------------|------------|
| | Random sequence generation | Allocation concealment | Blinding of participants and personnel | Blinding of outcome assessment | Incomplete outcome data | Selective reporting | |
| AFFIRM 2006 [19] | + | + | + | + | + | + | - |
| BEYOND 2009 [20] | + | ? | - | + | + | + | - |
| CARE-MS I 2012 [21] | + | + | - | ? | - | + | - |
| CARE-MS II 2012 [22] | + | + | - | ? | - | + | - |
| CONFIRM 2012 [23] | + | + | - | + | - | - | - |
| Copolymer 1 MS Group 1995 [24] | ? | ? | ? | ? | + | + | - |
| DEFINE 2012 [25] | + | + | ? | + | - | - | - |
| FREEDOMS 2010 [26] | + | ? | ? | + | - | + | - |
| FREEDOMS II 2014 [27] | + | ? | + | + | - | + | - |
| IFNB MS Group 1999 [28] | ? | ? | ? | ? | ? | + | - |
| MSCRG 1996 [29-31] | ? | ? | ? | ? | + | + | - |
| PRISMS 1998 [32] | + | + | ? | + | + | + | - |
| TEMPO 2011 [33] | + | + | + | - | ? | - | - |

Selection bias: errore nella modalità di selezionare i soggetti da arruolare in uno studio

Performance bias: differenze sistematiche nella somministrazione di interventi o trattamenti

Detection bias: differenze sistematiche tra gruppi nella modalità di misurazione degli outcomes

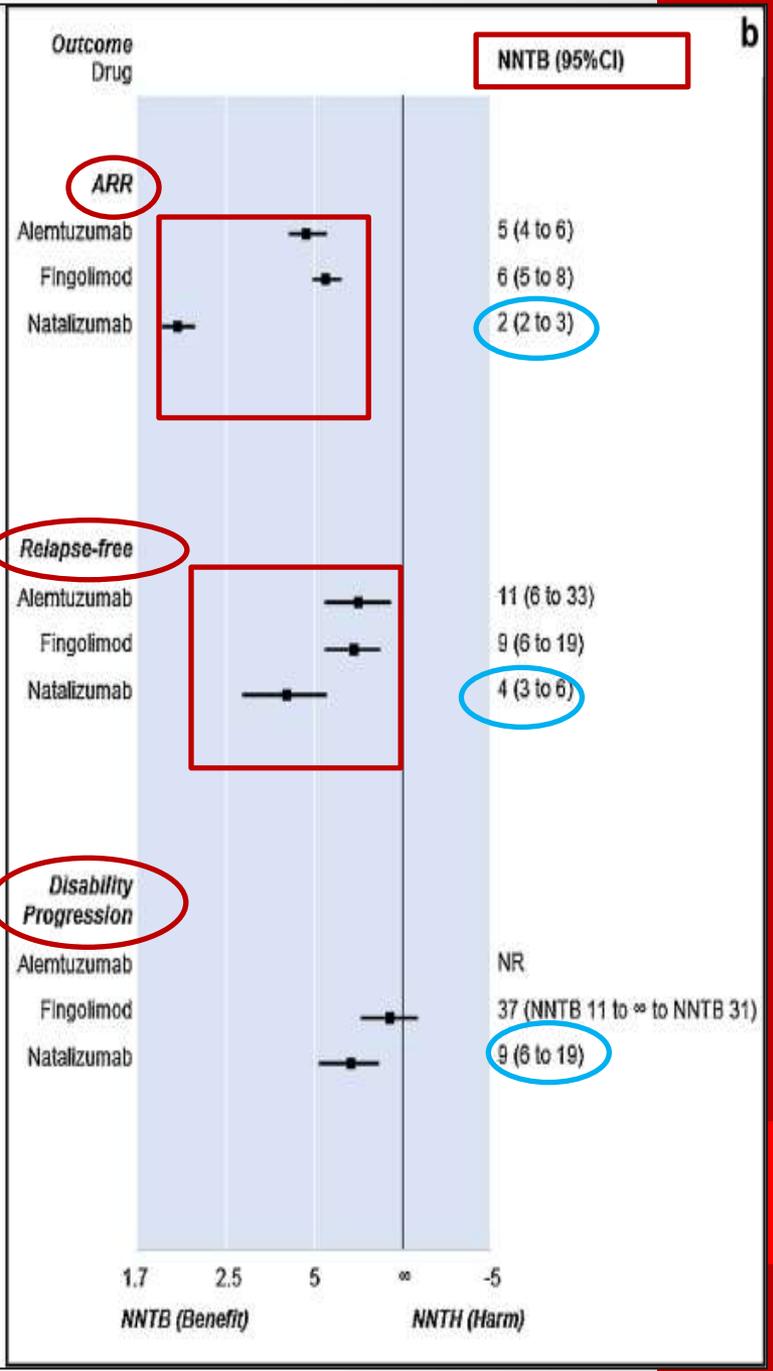
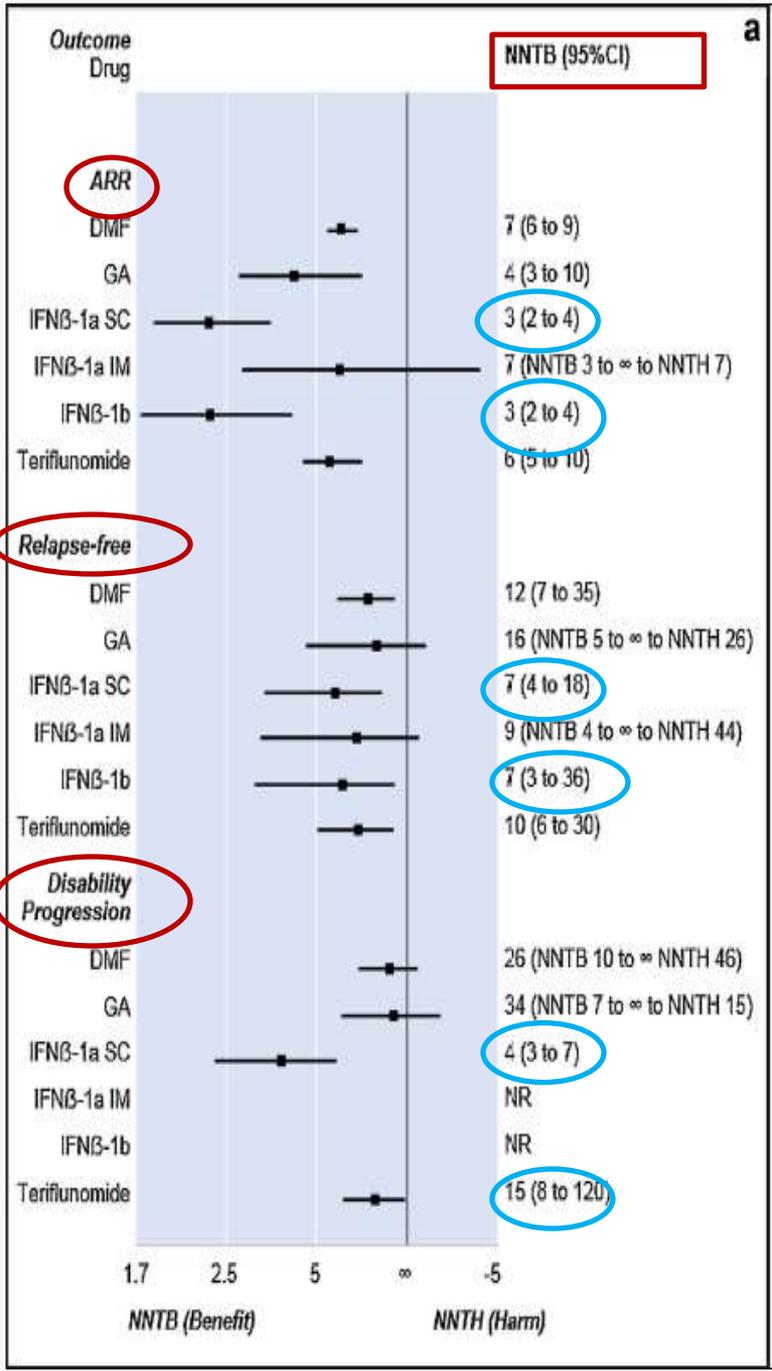
Attrition bias: differenze sistematiche nella proporzione di soggetti persi o comunque esclusi dall'analisi

Reporting bias: errore nella valutazione degli outcomes

 Low risk of bias,
  Unclear risk of bias,
  High risk of bias

2 (15%) 4(31%) 7(54%)

Efficacy outcomes with DMT versus comparators



Adverse events outcomes

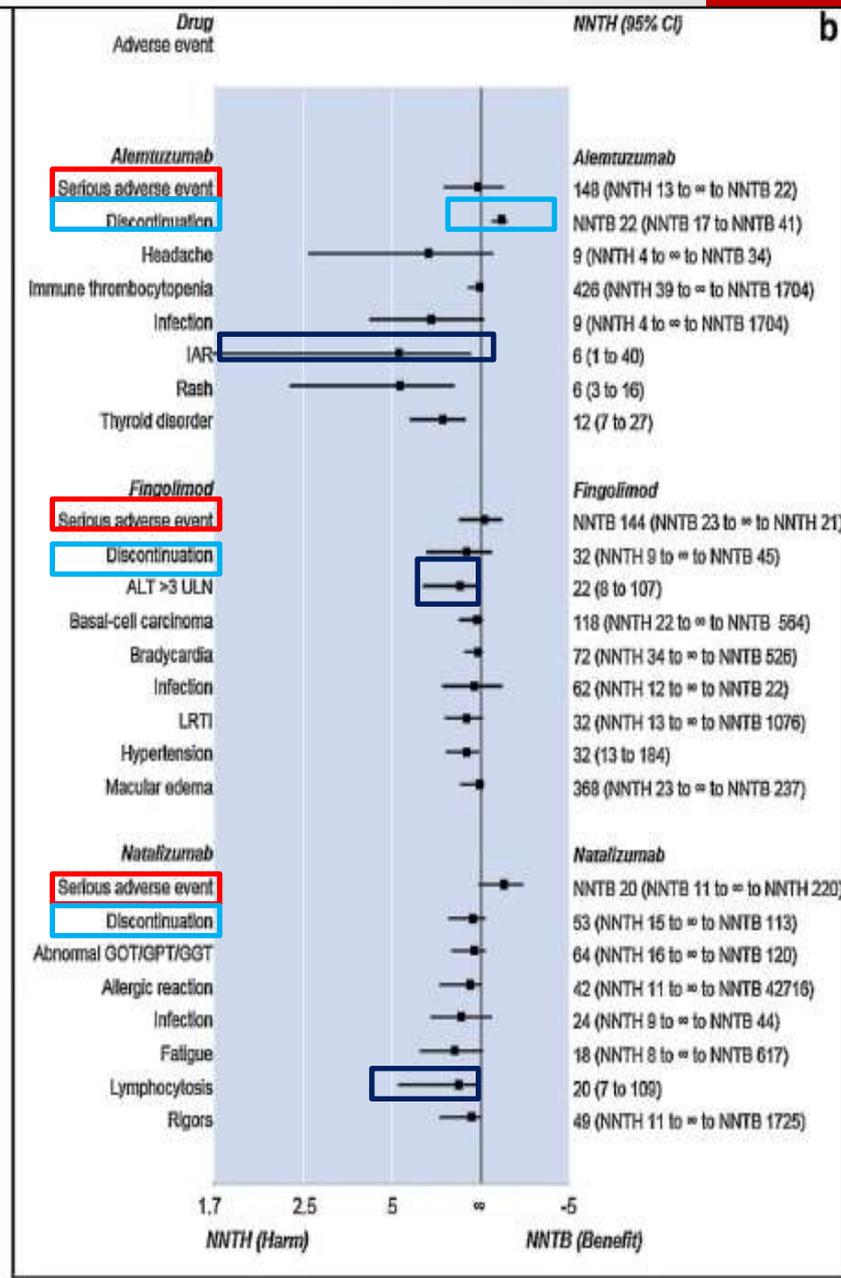
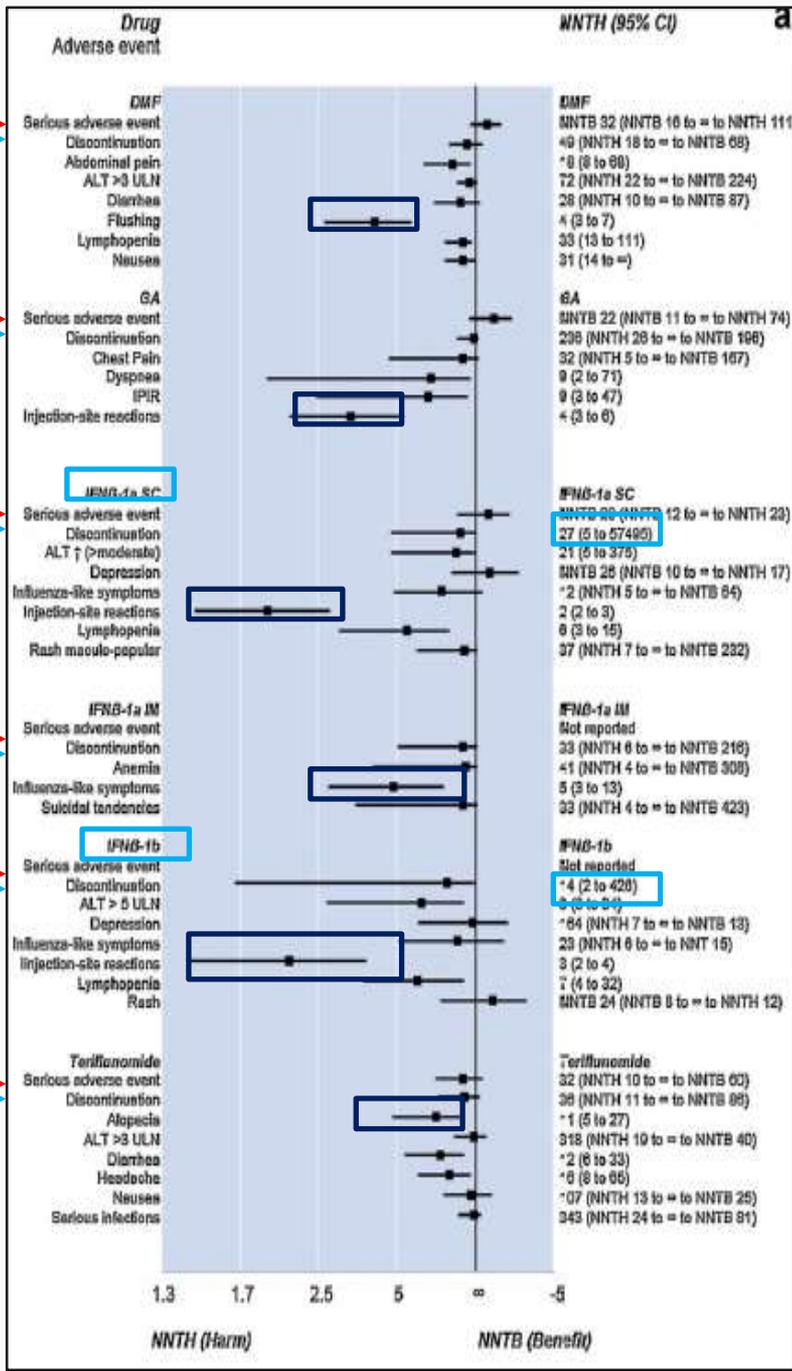


Table 5 NNTHs, NNTBs and LHHs for first-line disease-modifying therapies versus comparators on outcomes of safety and efficacy

| First-line DMTs | NNTH | Annualized relapse rate LHH | Relapse-free LHH | Free of disability progression LHH | |
|-----------------------------------|------|-----------------------------|--------------------------|------------------------------------|------|
| Dimethyl fumarate | | (NNTB = 7) | (NNTB = 12) | (NNTB = 26) ^a | |
| Serious adverse event | -32 | NA | NA | NA | b |
| Discontinuation | 49 | 7.0 | 4.1 | 1.9 | b |
| Abdominal pain | 18 | 2.6 | 1.5 | 0.7 | c |
| ALT >3 × ULN | 72 | 10.3 | 6.0 | 2.8 | b |
| Diarrhea | 28 | 4.0 | 2.3 | 1.1 | b |
| Flushing | 4 | 0.6 | 0.3 | 0.2 | c |
| Lymphopenia | 33 | 4.7 | 2.8 | 1.3 | |
| Nausea | 31 | 4.4 | 2.6 | 1.2 | |
| Glatiramer acetate | | (NNTB = 4) | (NNTB = 16) ^a | (NNTB = 34) ^a | |
| Serious adverse event | -22 | NA | NA | NA | b |
| Discontinuation | 236 | 59.0 | 14.8 | 6.9 | b |
| Chest pain (without flushing) | 32 | 8.0 | 2.0 | 0.9 | b, c |
| Dyspnea | 9 | 2.3 | 0.6 | 0.3 | c |
| Immediate post-injection reaction | 9 | 2.3 | 0.6 | 0.3 | c |
| Injection-site reaction | 4 | 1.0 | 0.3 | 0.1 | c |
| IFN-β-1a SC | | (NNTB = 3) | (NNTB = 7) | (NNTB = 4) | |
| Serious adverse event | -29 | NA | NA | NA | b |
| Discontinuation | 27 | 9.0 | 3.9 | 6.8 | |
| ALT increase (moderate to severe) | 21 | 7.0 | 3.0 | 5.3 | |
| Depression | -26 | NA | NA | NA | |
| Influenza-like symptoms | 12 | 4.0 | 1.7 | 3.0 | b |
| Injection-site reaction | 2 | 0.7 | 0.3 | 0.5 | c |
| Lymphopenia | 6 | 2.0 | 0.9 | 1.5 | c |
| Rash maculo-papular | 37 | 12.3 | 5.3 | 9.3 | b |
| IFN-β-1a IM | | (NNTB = 7) ^a | (NNTB = 9) ^a | (NNTB NA) | |
| Serious adverse event | NR | NA | NA | NA | |
| Discontinuation | 33 | 4.7 | 3.7 | NA | b |
| Anemia | 41 | 5.9 | 4.6 | NA | b |
| Influenza-like symptoms | 5 | 0.7 | 0.6 | NA | c |
| Suicidal tendencies | 33 | 4.7 | 3.7 | NA | b |
| IFN-β-1b | | (NNTB = 3) | (NNTB = 7) | (NNTB NA) | |
| Serious adverse event | NR | NA | NA | NA | |
| Discontinuation | 14 | 4.7 | 2.0 | NA | |
| ALT >5 × ULN | 8 | 2.7 | 1.1 | NA | |
| Depression | 164 | 54.7 | 23.4 | NA | b |
| Influenza-like symptoms | 23 | 7.7 | 3.3 | NA | b |
| Injection-site reaction | 3 | 1.0 | 0.4 | NA | c |
| Lymphopenia | 7 | 2.3 | 1.0 | NA | c |
| Rash | -24 | NA | NA | NA | b |
| Teriflumide | | (NNTB = 6) | (NNTB = 10) | (NNTB = 15) | |
| Serious adverse event | 32 | 5.3 | 3.2 | 2.1 | b |
| Discontinuation | 36 | 6.0 | 3.6 | 2.4 | b |
| Alopecia | 11 | 1.8 | 1.1 | 0.7 | c |
| ALT >3 × ULN | 318 | 53.0 | 31.8 | 21.2 | b |
| Diarrhea | 12 | 2.0 | 1.2 | 0.8 | c |
| Headache | 16 | 2.7 | 1.6 | 1.1 | |
| Nausea | 107 | 17.8 | 10.7 | 7.1 | b |

LHHs for first-line DMTs

LHH = NNTH / NNTB

NNTH per AELD (eventi avversi che determinano l'interruzione del trattamento)

e NNTB per ARR (tasso annualizzato di ricadute)

LHHs for second-line DMTs

Table 6 NNTBs, NNTBs and LHHs for second-line or highly active RRMS disease-modifying therapies versus comparators on outcomes of safety and efficacy

| Second-line DMTs | NNTB | Annualized relapse rate LHH | Relapse-free LHH | Free of disability progression LHH | |
|---------------------------------|------|--------------------------------|---------------------|---------------------------------------|-----|
| Alemtuzumab | | (NNTB = 5) | (NNTB = 11) | (NNTB = NA) | |
| Serious adverse event | 148 | 29.6 | 13.5 | NA | b |
| Discontinuation | -22 | NA | NA | NA | b |
| Headache | 9 | 1.8 | 0.8 | NA | b,c |
| Immune thrombocytopenia | 426 | 85.2 | 38.7 | NA | b |
| Infection | 9 | 1.8 | 0.8 | NA | b,c |
| Infusion-associated reaction | 6 | 1.2 | 0.5 | NA | c |
| Rash | 6 | 1.2 | 0.5 | NA | c |
| Thyroid disorder | 12 | 2.4 | 1.1 | NA | |
| Fingolimod | | (NNTB = 6) | (NNTB = 9) | (NNTB = 37) ^a | |
| Serious adverse event | -144 | NA | NA | NA | b |
| Discontinuation | 32 | 5.3 | 3.6 | 0.9 | b,c |
| ALT >3 x ULN | 22 | 3.7 | 2.4 | 0.6 | c |
| Basal-cell carcinoma | 118 | 19.7 | 13.1 | 3.2 | b |
| Bradycardia | 72 | 12.0 | 8.0 | 1.9 | b |
| Infection | 62 | 10.3 | 6.9 | 1.7 | b |
| Low respiratory tract infection | 32 | 5.3 | 3.6 | 0.9 | b,c |
| Hypertension | 32 | 5.3 | 3.6 | 0.9 | c |
| Macular edema | 368 | 61.3 | 40.9 | 9.9 | b |
| Natalizumab | | (NNTB = 2) | (NNTB = 4) | (NNTB = 9) | |
| Serious adverse event | -20 | NA | NA | NA | b |
| Discontinuation | 53 | 26.5 | 13.3 | 5.9 | b |
| Abnormal GOT/GPT/AGT | 64 | 32.0 | 16.0 | 7.1 | b |
| Allergic reaction | 42 | 21.0 | 10.5 | 4.7 | b |
| Infection | 24 | 12.0 | 6.0 | 2.7 | b |
| Fatigue | 18 | 9.0 | 4.5 | 2.0 | b |
| Lymphocytosis | 20 | 10.0 | 5.0 | 2.2 | |
| Rigors | 49 | 24.5 | 12.3 | 5.4 | b |

LHH=
NNTB/NNTB

NNTB per AELD
(eventi avversi
che determinano
l'interruzione del
trattamento)

e
NNTB per ARR
(tasso
annualizzato di
ricadute)

Perché gli indicatori quantitativi di efficacia?

- Diverse revisioni sistematiche e metanalisi pubblicate esprimono i risultati relativi ai profili di efficacia e sicurezza dei DMT come misure relative dell'effetto
- Le misure relative dell'effetto non riflettono i rischi basali (es. in assenza di trattamento) non permettendo di discriminare un effetto maggiore da uno minore e portando a conclusioni fuorvianti
- Recenti studi pubblicati hanno riportato alte riduzioni del rischio relativo (RRR) con DMTs verso placebo sugli outcomes di efficacia

Per esempio:

RRR di ARR versus placebo è stata stimata al 33 % con IFN-b-1a-SC, e 44–53 % con DMF → questo risultato può dare la percezione che DMF sia più efficace rispetto a IFN-b-1a-SC

- I risultati di questo studio suggeriscono che il numero di pazienti necessari da trattare con DMF per evitare una ricaduta in 2 anni (NNTB 7) è 2 volte il numero dei pazienti che uno avrebbe bisogno di trattare con IFN-b-1a-SC (NNTB 3)

NNT è sempre dipendente da un tasso di eventi del gruppo di controllo



UTILITÀ DELLE MISURE ASSOLUTE DI EFFETTO

First-line DMTs

EFFICACY OUTCOMES

- IFN-b-1a sc è risultato essere costantemente associato con i più bassi valori di NNTB per tutti gli outcomes di efficacia
- Glatiramer ha dimostrato benefici significativi solo per ARR
- IFN-b-1a IM non ha dimostrato benefici significativi
- DMF ha dimostrato benefici significativi per ARR e PRR-F (percentuale di pazienti rimasti liberi da recidiva)
- Teriflunomide ha dimostrato benefici per tutti gli outcomes di efficacia

First-line DMTs 2

SAFETY OUTCOMES

- L'utilizzo dei trattamenti di prima linea non aumenta il rischio di eventi avversi gravi rispetto al placebo e solo IFN-b-1b e IFN-b-1a sc hanno aumentato significativamente il rischio di eventi avversi che determinano la sospensione del trattamento rispetto al placebo (AELD)
- Tra i DMTs iniettabili, un NNTH leggermente inferiore è stato riscontrato per le reazioni al sito di iniezione con gli IFN rispetto a GA e solo IFNb-1a IM ha aumentato i sintomi simil influenzali (NNTH 5)
- Per le formulazioni orali il flushing con DMF (NNTH 4) e l'alopecia (NNTH 11) con teriflunomide sono stati gli eventi avversi più comuni

RAPPORTO RISCHIO/BENEFICIO

- I rapporti rischio beneficio meno favorevoli, considerando tutti gli outcomes sembrano essere quelli relativi al Glatiramer
- I rapporti rischio beneficio più favorevoli, considerando tutti gli eventi avversi e gli outcomes di efficacia, sembrano essere quelli relativi a IFNb-1a SC

Second-line DMTs

EFFICACY OUTCOMES

- Natalizumab è risultato costantemente associato a valori inferiori di NNTB
- Alemtuzumab è stato confrontato con IFN β -1a SC invece che con placebo e questo potrebbe aver contribuito agli NNTB più elevati

SAFETY OUTCOMES

- Non sono stati riportati NNTH significativi per eventi avversi seri per nessun trattamento di seconda linea
- Alemtuzumab, per AELD (eventi avversi che determinano l'interruzione del trattamento), ha dimostrato un effetto protettivo rispetto a IFN β -1a SC
- Considerando le terapie di II linea e gli eventi avversi analizzati gli NNTH minori sono stati riscontrati con Alemtuzumab in particolare legati a rash cutaneo e reazioni associate all'infusione
- NNTH significativi rispetto al placebo sono stati invece riscontrati per l'incremento di alanina e ipertensione con Fingolimod e la linfocitosi con Natalizumab

Second-line DMTs 2

RAPPORTO RISCHIO/BENEFICIO

- Natalizumab sembra avere il rapporto rischio/beneficio più favorevole indipendentemente dall'outcome considerato
- Fingolimod, considerando lo specifico outcome di efficacia relativo alla percentuale di pazienti che rimane libera da progressione della disabilità confermata a tre mesi, (PP-F-CDPS3M) è associato con LHH <1 per diversi outcomes: AELD, aumento delle transaminasi, infezioni del tratto respiratorio e ipertensione
- Il rapporto rischio beneficio meno favorevole è stato trovato per Alemtuzumab considerando lo specifico outcome di efficacia percentuale di pazienti che rimangono liberi da recidiva (PPR-F) e gli eventi avversi: mal di testa, reazioni associate all'infusione e rush

Conclusioni

Allo stato attuale delle evidenze scientifiche, nel complesso, i risultati della revisione presentata suggeriscono che:

- rispetto al placebo, **IFN-b-1a sc** ha il rapporto rischio-beneficio più favorevole tra le opzioni di trattamento per SMRR di prima linea
- **Natalizumab** è stato associato con i migliori rapporti di beneficio-rischio rispetto alle altre DMT approvate in seconda linea o nella SMRR altamente attiva

Conclusioni

- Sono necessarie nuove evidenze che riportino dati più aggiornati relativi all'efficacia e sicurezza dei DMTs soprattutto per nuovi trattamenti disponibili
- Sono necessari inoltre ulteriori avanzamenti tecnologici che permettano di stadiare al meglio la patologia e individuare ulteriori marker che rappresentino degli indicatori di efficacia dei trattamenti e siano misurabili come outcomes negli studi
- L'utilizzo di misure assolute come NNTB, NNTH e LHH può dare informazioni estremamente utili nella valutazione del rischio beneficio dei differenti trattamenti utilizzati nella pratica clinica
- Non possono però essere utilizzate per fare una valutazione definitiva di efficacia e sicurezza di specifici trattamenti, in quanto risentono di influenze statistiche legate a modelli che possono generare conclusioni non facilmente riproducibili