

# ALEMTUZUMAB

GRADE Evidence Tables (Dicembre 2015)

**Author(s):****Date:** 2015-07-22**Question:** Should alemtuzumab 12 mg/die vs interferon beta 1-a be used in pazienti adulti con sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR) con malattia attiva malattia attiva non precedentemente trattati o in fallimento dopo terapia con farmaci di I linea (interferon beta o glatiramer)?**Settings:** outpatients**Bibliography:** Cohen JA et al. for the CARE-MS I investigators. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet 2012; 380: 1819–28. Coles AJ et al. for the CARE-MS II investigators. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet 2012; 380: 1829–39.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Alemtuzumab 12 mg/die	Interferon beta 1-a	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>percentuale di pazienti con progressione della disabilità [pazienti naive: Studio CARE-MS I, Cohen et al 2012] (follow-up mean 24 months; assessed with: percentuale di pazienti che mostrano una progressione della disabilità confermata a 6 mesi)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	very serious <sup>1</sup>	no serious imprecision	none	30/376 (8%)	20/187 (10.7%)	HR 0.70 (0.4 to 1.23)	3 fewer per 100 (from 6 fewer to 2 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
<b>percentuale di pazienti con progressione della disabilità [pazienti in fallimento con farmaci di I linea: Studio CARE-MS II, Coles et al 2012] (follow-up mean 24 months; assessed with: percentuale di pazienti che mostrano una progressione della disabilità confermata a 6 mesi)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>2</sup>	no serious imprecision	none	54/426 (12.7%)	40/202 (19.8%)	HR 0.58 (0.38 to 0.87)	8 fewer per 100 (from 2 fewer to 12 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
<b>frequenza annualizzata delle ricadute [pazienti naive: Studio CARE-MS I, Cohen et al 2012] (follow-up mean 24 months; measured with: numero di ricadute per paziente/anno; Better indicated by lower values)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	very serious <sup>1</sup>	no serious imprecision	none	376	187	-	differenza tra i tassi annuali di ricadute nei due bracci 0.21 lower (0 to 0 higher) <sup>3</sup>	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
<b>frequenza annualizzata delle ricadute [pazienti in fallimento con farmaci di I linea: Studio CARE-MS II, Coles et al. 2012] (follow-up mean 24 months; measured with: numero di ricadute per paziente/anno; Better indicated by lower values)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>2</sup>	no serious imprecision	none	426	202	-	differenza tra i tassi annuali di ricadute tra	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL

										i due bracci 0.26 lower (0 to 0 higher) <sup>3</sup>		
<b>frequenza delle ricadute [pazienti naive: Studio CARE-MS I, Cohen et al 2012] (follow-up mean 24 months; assessed with: percentuale di pazienti che hanno almeno una ricaduta)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	very serious <sup>1</sup>	no serious imprecision	none	82/376 (21.8%)	75/187 (40.1%)	RR 0.54 (0 to 0) <sup>4</sup>	18 fewer per 100 (from 40 fewer to 40 fewer) <sup>4</sup>	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
<b>requenza delle ricadute [pazienti in fallimento con farmaci di I linea: Studio CARE-MS II, Coles et al 2012] (follow-up mean 24 months; assessed with: percentuale di pazienti che hanno almeno una ricaduta)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>2</sup>	no serious imprecision	none	147/426 (34.5%)	104/202 (51.5%)	RR 0.67 (0 to 0) <sup>4</sup>	17 fewer per 100 (from 51 fewer to 51 fewer)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
<b>Numero totale di lesioni con enhancement dopo somministrazione di gadolinio nelle immagini T1-pesate (Numero di lesioni attive) [pazienti naive: Studio CARE-MS I, Cohen et al 2012] (follow-up mean 24 months; assessed with: N. medio di lesioni Gd-enhancing T1-pesate a 2 anni)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	very serious <sup>1</sup>	serious <sup>5</sup>	none	26/366 (7.1%) <sup>6</sup>	34/178 (19.1%) <sup>7</sup>	RR 0.36 (0 to 0) <sup>4</sup>	12 fewer per 100 (from 19 fewer to 19 fewer)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW	CRITICAL
<b>Numero totale di lesioni con enhancement dopo somministrazione di gadolinio nelle immagini T1-pesate (Numero di lesioni attive) [pazienti in fallimento con farmaci di I linea: Studio CARE-MS II, Coles et al 2012] (follow-up mean 24 months; assessed with: N. medio di lesioni Gd-enhancing T1-pesate a 2 anni)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>8</sup>	serious <sup>5</sup>	none	38/410 (9.3%)	44/190 (23.2%)	RR 0.40 (0 to 0) <sup>4</sup>	14 fewer per 100 (from 23 fewer to 23 fewer)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
<b>N. totale di lesioni iperintense nelle immagini T2-pesate [paziente naive: Studio CARE-MS I, Cohen et al 2012] (follow-up mean 24 months; assessed with: percentuale di pazienti con lesioni iperintense T2-pesate nuove o aumentate di dimensioni)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	very serious <sup>1</sup>	serious <sup>5</sup>	none	176/363 (48.5%) <sup>9</sup>	99/172 (57.6%) <sup>10</sup>	RR 0.84 (0 to 0) <sup>4</sup>	9 fewer per 100 (from 58 fewer to 58 fewer)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW	CRITICAL

**N. totale di lesioni iperintense nelle immagini T2-pesate [pazienti in fallimento con farmaci di I linea: Studio CARE-MS II, Coles et al 2012] (follow-up mean 24 months; assessed with: percentuale di pazienti con lesioni iperintense T2-pesate nuove o aumentate di dimensioni)**

1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>2</sup>	serious <sup>5</sup>	none	186/403 (46.2%) <sup>11</sup>	127/187 (67.9%) <sup>12</sup>	RR 0.68 (0 to 0)	22 fewer per 100 (from 68 fewer to 68 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------------------	--------------------------	----------------------	----------------------	------	----------------------------------	----------------------------------	---------------------	---	-------------	----------

<sup>1</sup> nello studio sono stati arruolati pazienti con SM RR attiva, naive al trattamento con farmaci per la SM, il 40% circa dei quali aveva avuto una ricaduta nell'anno precedente ed il 50% dei quali 2 ricadute; con un punteggio EDSS medio di 2.0 (33% dei pz 1-1.5; 25% circa 2.0; 36% tra 2.5 e 3.0). Sono stati esclusi i pazienti con malattia progressiva, precedentemente trattati con altri farmaci per la SM, con immunosoppressori o con anticorpi monoclonali.

<sup>2</sup> il comparator scelto nello studio è interferon beta1a in luogo di un farmaco di II linea (natalizumab/fingolimod), nonostante la popolazione in studio fosse andata incontro a ricaduta (50% circa dei pz 1 ricaduta, 35% circa 2 ricadute e 12% circa almeno 3) durante la precedente terapia che per 2/3 circa dei pazienti era stato proprio interferon

<sup>3</sup> dato calcolato dai tassi riportati per i singoli bracci; 95% CI non disponibile

<sup>4</sup> Il RR è stato calcolato; IC 95% non disponibile

<sup>5</sup> si tratta di un endpoint terziario. Lo studio non era adeguatamente potenziato per tale analisi

<sup>6</sup> dato disponibile per 366 pz dei 376 trattati con alemtuzumab

<sup>7</sup> dato disponibile per 178 pz su 187 trattati con interferon beta 1a

<sup>8</sup> No explanation was provided

<sup>9</sup> sono stati valutati i dati di RMN di 363 pz di 376 trattati con alemtuzumab

<sup>10</sup> sono stati valutati i dati di RMN di 172 pz dei 187 trattati con interferon beta 1a

<sup>11</sup> sono stati valutati i dati di RMN di 403 pz su 426 trattati con alemtuzumab

<sup>12</sup> sono stati valutati i dati di RMN di 187 pz su 202 trattati con interferon beta 1a

**Author(s):****Date:** 2015-07-24**Question:** Should alemtuzumab 12 mg/die vs interferon beta 1-a be used in pazienti adulti con sclerosi multipla recidivante–remittente (SMRR) con malattia attiva non precedentemente trattati o in fallimento dopo terapia con farmaci di I linea (interferon beta o glatiramer)?**Settings:** outpatients**Bibliography:** Cohen JA et al. for the CARE-MS I investigators. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet 2012; 380: 1819–28. Coles AJ et al. for the CARE-MS II investigators. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet 2012; 380: 1829–39.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Alemtuzumab 12 mg/die	Interferon beta 1-a	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Numero di pazienti che abbandonano lo studio a causa di eventi avversi [pazienti naive: Studio CARE-MS I, Cohen et al 2012] (follow-up mean 24 months; assessed with: percentuale di pazienti che hanno interrotto lo studio per gli eventi avversi)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	very serious <sup>1</sup>	serious <sup>2</sup>	none	5/376 (1.3%) <sup>3</sup>	11/187 (5.9%)	RR 0.22 (0 to 0) <sup>4</sup>	-	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Numero di pazienti che abbandonano lo studio a causa di eventi avversi [pazienti in fallimento con farmaci di I linea: Studio CARE-MS II, Coles et al 2012] (follow-up mean 24 months; assessed with: percentuale di pazienti che hanno interrotto lo studio per gli eventi avversi)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>5</sup>	serious <sup>2</sup>	none	14/436 (3.2%)	15/202 (7.4%)	RR 0.43 (0 to 0) <sup>4</sup>	-	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
<b>mortalità per eventi avversi [pazienti naive: Studio CARE-MS I, Cohen et al. 2012] (follow-up mean 24 months; assessed with: n. pazienti morti a causa degli eventi avversi correlati al trattamento)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>6</sup>	serious <sup>6</sup>	none	1/376 (0.27%) <sup>3</sup>	0%	-	-	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
<b>mortalità per eventi avversi [pazienti in fallimento con farmaci di I linea: Studio CARE-MS II, Coles et al. 2012] (follow-up mean 24 months; assessed with: n. pazienti morti a causa degli eventi avversi correlati al trattamento)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>6</sup>	serious <sup>6</sup>	none	1/426 (0.23%) <sup>7</sup>	0/202 (0%)	-	-	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
<b>malattie autoimmuni (inclusa la tiroidite) [pazienti naive: Studio CARE-MS I, Cohen et al 2012] (follow-up mean 24 months; assessed with: n. di pazienti che hanno sviluppato una malattia autoimmune in seguito al trattamento)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>8</sup>	serious <sup>9</sup>	none	8/376 (2.1%) <sup>10</sup>	1/187 (0.53%) <sup>11</sup>	-	1 fewer per 100 (from 1 fewer to 1 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
<b>malattie autoimmuni (inclusa la tiroidite) [pazienti in fallimento con farmaci di I linea: Studio CARE-MS II, Coles et al 2012] (follow-up mean 24 months; assessed with: n. di pazienti che hanno sviluppato una malattia autoimmune in seguito al trattamento)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>8</sup>	serious <sup>9</sup>	none	30/596 (5%) <sup>12</sup>	1/202 (0.5%) <sup>13</sup>	-	5 fewer per 1000 (from 5 fewer to 5 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
<b>infezioni [pazienti naive: Studio CARE-MS I, Cohen et al 2012] (follow-up mean 24 months; assessed with: frequenza di infezioni)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>8</sup>	very serious <sup>14</sup>	none	253/376 (67.3%) <sup>15</sup>	85/187 (45.5%)	-	45 fewer per 100 (from 45 fewer to 45 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>infezioni [pazienti in fallimento con farmaci di I linea: Studio CARE-MS II, Coles et al 2012] (follow-up mean 24 months; assessed with: frequenza di infezioni)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>8</sup>	very serious <sup>14</sup>	none	334/435 (76.8%) <sup>16</sup>	134/202 (66.3%)	-	66 fewer per 100 (from 66 fewer to 66 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL

<sup>1</sup> nello studio sono stati arruolati pazienti con SM RR attiva, naive al trattamento con farmaci per la SM, il 40% circa dei quali aveva avuto una ricaduta nell'anno precedente ed il 50% dei quali 2 ricadute; con un punteggio EDSS medio di 2.0 (33% dei pz 1-1.5; 25% circa 2.0; 36% tra 2.5 e 3.0).

<sup>2</sup> la valutazione della percentuale di interruzioni per EA non era uno degli obiettivi primari dello studio; esiste un notevole sbilanciamento numerico tra i bracci per effetto della randomizzazione 2:1 pertanto i tassi vengono calcolati su denominatori che sono uno il doppio dell'altro

<sup>3</sup> 1 pz dei 5 è morto a causa di una sepsi. Il paziente era stato ospedalizzato per il trattamento acuto di una presunta pancitopenia autoimmune sviluppata 19 mesi dopo la somministrazione del secondo ciclo di alemtuzumab. Farmaci utilizzati durante il ricovero: trasfusione di piastrine, corticosteroidi, Ig ev e filgrastim. Alla dimissione era stata prescritta terapia corticosteroidica che il paziente non aveva assunto, sviluppando 8 giorni dopo febbre, sanguinamento mucocutaneo e sepsi.

<sup>4</sup> calcolato

<sup>5</sup> il comparator scelto nello studio è interferon beta1a, la popolazione in studio era andata incontro a ricaduta (50% circa dei pz 1 ricaduta, 35% circa 2 ricadute e 12% circa almeno 3) durante la precedente terapia che per 2/3 circa dei pazienti era stato proprio interferon

<sup>6</sup> non rientra tra gli obiettivi dello studio valutare specificamente la mortalità associata ad eventi avversi correlati al trattamento; la valutazione si basa sulla raccolta delle segnalazioni spontanee; inoltre, il follow up (2 anni, quindi un anno dopo la seconda dose del farmaco) è relativamente breve, soprattutto se si considera che i pazienti in tale arco temporale sono ancora immunodepressi

<sup>7</sup> Il caso di morte è legato ad una polmonite da aspirazione in corso di ricaduta di SM. Secondo gli sperimentatori l'evento non era correlato al trattamento

<sup>8</sup> il periodo di follow up è relativamente breve (2 anni complessivi, 1 anno dopo l'ultimo ciclo di alemtuzumab). tale tempo potrebbe non essere adeguato a valutare l'eventuale frequenza di insorgenza di EA dipendenti da disordini del sistema immunitario in seguito al trattamento con alemtuzumab

<sup>9</sup> come per la mortalità

<sup>10</sup> di questi: 1 pz con morbo di Graves ha sviluppato una tireotossicosi ed una oftalmopatia in seguito a trattamento con alemtuzumab; la paziente ha avuto una gravidanza ed il neonato ha avuto una tireotossicosi neonatale. Un secondo paziente ha sviluppato morbo di Graves ed anemia emolitica autoimmune. Tre pazienti hanno sviluppato una trombocitopenia autoimmune grave tra gli 11 ed i 22 mesi dopo l'inizio del trattamento con alemtuzumab. Un paziente ha sviluppato una glomerulonefrite dopo il terzo ciclo di alemtuzumab somministrato durante il follow up successivo al termine dello studio CARE - MS I. Un paziente ha sviluppato una pancitopenia autoimmune (è quello poi deceduto (vedi nota 4). Un paziente ha sviluppato un ipertiroidismo di Graves 22 mesi dopo il 1° ciclo di alemtuzumab

<sup>11</sup> 1 pz ha sviluppato una trombocitopenia idiopatica persistente lieve che non ha richiesto trattamento

<sup>12</sup> Lo studio aveva 2 bracci ad alemtuzumab - 12 mg e 24 mg. Il report dello studio non consente di distinguere quanti casi sono stati segnalati in un braccio e nell'altro, pertanto si è deciso di riportare la frequenza complessiva degli eventi. Sono stati complessivamente segnalati 21 casi di tiroidite/gozzo; 7 di trombocitopenia autoimmune; 1 di anemia emolitica autoimmune (era uno dei pz che aveva sviluppato una trombocitopenia immune); 1 caso di nefropatia membranosa (senza comparsa di anticorpi antimembrana)

<sup>13</sup> segnalato un unico caso di gozzo e nessun caso di tiroidite

<sup>14</sup> non era un obiettivo dello studio la valutazione specifica del rischio di infezioni con alemtuzumab. I casi riportati sono secondari a segnalazione spontanea. Il periodo di follow up è breve rispetto alla immunosoppressione indotta da alemtuzumab. Nel report dello studio è indicata la frequenza complessiva di infezioni ma non il grado di correlazione con il trattamento

<sup>15</sup> 1 caso di tubercolosi polmonare che ha risposto alla terapia standard

<sup>16</sup> 2 casi di infezione tubercolare di cui almeno 1 con il dosaggio da 24 mg (qui non considerato). In uno dei 2 casi il pz era asintomatico ed aveva un test alla tubercolina positivo, mentre nell'altro il pz ha sviluppato una tubercolosi polmonare. Entrambi i pz hanno risposto alla terapia antitubercolare orale.

# DIMETILFUMARATO

GRADE Evidence Tables (Dicembre 2015)

**Author(s):****Date:** 2015-04-27**Question:** Should dimetilfumarato 240 mg BID vs placebo be used in pazienti con RR SM?**Settings:** outpatient**Bibliography:** Fox RJ et al. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 or Glatiramer in Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2012;367:1087-97. Gold R et al. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 for Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2012;367:1098-107.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Dimetilfumarato 240 mg BID	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>tasso annualizzato di ricadute a 2 anni [Studio CONFIRM, Fox et al. 2012] (follow-up mean 84.4 weeks; measured with: numero di ricadute per anno/paziente; Better indicated by lower values)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>1</sup>	no serious imprecision	none	359	363	-	differenza tra i tassi annualizzati a 2 anni 0.18 lower (0 to 0 higher) <sup>2</sup>	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
<b>tasso annualizzato di ricadute a 2 anni [studio DEFINE, Gold et al. 2012] (follow-up mean 83.9 weeks; measured with: numero di ricadute per anno/paziente<sup>3</sup>; Better indicated by lower values)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>4</sup>	serious <sup>5</sup>	none	410	408	-	differenza assoluta tra i bracci nel tasso annualizzato di ricadute a 2 anni 0.19 lower (0 to 0 higher) <sup>6</sup>	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
<b>frequenza delle ricadute [Studio CONFIRM, Fox et al 2012] (follow-up mean 84.4 weeks<sup>7</sup>; assessed with: percentuale di pazienti che mostrano almeno una ricaduta a 2 anni)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>1</sup>	serious <sup>8,9</sup>	none	104/359 (29%)	149/363 (41%)	HR 0.66 (0.51 to 0.86)	12 fewer per 100 (from 5 fewer to 17 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
<b>frequenza delle ricadute [Studio DEFINE, Gold et al 2012] (follow-up mean 83.9 weeks; assessed with: percentuale di pazienti che mostrano almeno una ricaduta a 2 anni)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>1</sup>	no serious imprecision	none	111/410 (27.1%)	188/408 (46.1%)	HR 0.51 (0.4 to 0.66) <sup>10</sup>	19 fewer per 100 (from 13 fewer to 24 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
<b>progressione della disabilità (confermata a 12 settimane) a 2 anni [studio CONFIRM, Fox et al. 2012] (follow-up mean 84.4 weeks<sup>11</sup>; assessed with: percentuale stimata di pazienti con progressione confermata a 2 anni<sup>9</sup>)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious	none	44/359 (12.3%) <sup>12</sup>	56/363 (15.4%) <sup>12</sup>	HR 0.79 (0.52 to 1.19)	30 fewer per 1000 (from 71 fewer to 27 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
<b>progressione della disabilità (confermata a 12 settimane) a 2 anni [studio DEFINE, Gold et al. 2012] (follow-up mean 83.9 weeks; assessed with: percentuale stimata di pazienti con progressione confermata a 2 anni<sup>13</sup>)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>9</sup>	none	16/409 (3.9%) <sup>14</sup>	27/408 (6.6%)	HR 0.62 (0.44 to 0.87)	25 fewer per 1000 (from 8 fewer to 36 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
<b>abbandono della terapia (per mancanza o esaurimento della efficacia) [Studio CONFIRM, Fox et al 2012] (follow-up mean 84.4 weeks<sup>15</sup>; assessed with: percentuale di pazienti che interrompono il trattamento / cambiano terapia per inefficacia)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>16</sup>	very serious <sup>17</sup>	none	39/359 (10.9%) <sup>18</sup>	66/363 (18.2%) <sup>18</sup>	RR 0.60 (0 to 0) <sup>19</sup>	-	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>abbandono della terapia (per mancanza o esaurimento della efficacia) [studio DEFINE, Gold et al 2012] (follow-up mean 83.9 weeks; assessed with: percentuale di pazienti che interrompono il trattamento / cambiano terapia per inefficacia)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>1</sup>	very serious <sup>17</sup>	none	36/410 (8.8%) <sup>18</sup>	98/408 (24%) <sup>18</sup>	RR 0.36 (0 to 0) <sup>19</sup>	-	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL

<b>aderenza alla terapia [Studio CONFIRM, Fox et al 2012] (follow-up mean 84.4 weeks<sup>11</sup>; assessed with: percentuale di pazienti che concludono il trattamento nel periodo di osservazione)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>1</sup>	very serious <sup>17</sup>	none	253/359 (70.5%)	234/363 (64.5%)	RR 1.09 (0 to 0)	-	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>aderenza alla terapia [Studio DEFINE, Gold et al 2012] (follow-up mean 83.9 weeks; assessed with: percentuale di pazienti che concludono il trattamento nel periodo di osservazione)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>1</sup>	very serious <sup>17</sup>	none	284/410 (69.3%)	265/408 (65%)	_.20	_.21	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Numero di nuove lesioni nelle immagini RMN T2-pesate [Studio CONFIRM, Fox et al. 2012] (follow-up mean 84.4 weeks<sup>11</sup>; measured with: numero di nuove lesioni o di lesioni che hanno aumentato il volume a 2 anni; Better indicated by lower values)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>22</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>23</sup>	none	140 <sup>24</sup>	139 <sup>25</sup>	-	differenza tra i bracci nel numero di lesioni nuove o con aumento di volume (solo popolazione MRI) 12.3 lower (0 to 0 higher) <sup>6</sup>	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Numero di nuove lesioni nelle immagini RMN T2-pesate [Studio DEFINE, Gold et al. 2012] (follow-up mean 83.9 weeks; measured with: numero di nuove lesioni o di lesioni che hanno aumentato il volume a 2 anni; Better indicated by lower values)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>22</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>26</sup>	none	176 <sup>27</sup>	140 <sup>28</sup>	-	differenza tra i bracci nel numero di lesioni nuove o con aumento di volume (solo popolazione MRI) 14.4 lower (0 to 0 higher) <sup>6</sup>	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Numero totale di lesioni con enhancement dopo somministrazione di gadolinio nelle immagini T1-pesate (Numero di lesioni attive) [Studio DEFINE, Gold et al 2012] (follow-up mean 83.9 weeks; measured with: N. medio di lesioni Gd-enhancing T1-pesate a 2 anni<sup>29</sup>; Better indicated by lower values)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>22</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>9</sup>	none	152 <sup>30</sup>	165 <sup>31</sup>	-	differenza tra i bracci nel numero di lesioni Gd-enhancing pesate in T1 (solo coorte MRI) 1.7 lower (0 to 0 higher) <sup>6</sup>	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL

<sup>1</sup> Criteri di esclusione: recidiva di MS o storia di trattamento con steroidi entro 50 gg. dalla randomizzazione e/o pz non stabilizzati in seguito ad una precedente recidiva prima della randomizzazione; precedente trattamento con IFN alfa o beta nei tre mesi precedenti la randomizzazione; trattamento con natalizumab nei 6 mesi precedenti la randomizzazione. Il punteggio medio EDSS è di 2.6, quindi si tratta di pz con disabilità lieve. In particolare: un quinto circa dei pazienti ha un punteggio EDSS di 1.0-1.5; il 30% circa di 2.0-2.5; un altro 30% circa di 3.0-3.5

<sup>2</sup> dato calcolato dai tassi riportati nei singoli bracci; 95% CI non disponibili

<sup>3</sup> è un esito secondario

<sup>4</sup> Criteri di esclusione: recidiva di MS o trattamento con steroidi nei 50 gg. precedenti la randomizzazione e/o mancato ottenimento della stabilizzazione dopo una precedente recidiva verificatasi prima della randomizzazione; trattamento nei 6 mesi precedenti l'arruolamento con natalizumab; trattamento nei 3 mesi precedenti la randomizzazione con glatiramer acetato (s.c. o orale), IFN alfa o beta. Il punteggio EDSS medio è di 2.48 nel braccio placebo e di 2.40 nel braccio dimetilfumarato BID. Rispettivamente, il 26% ed il 27% dei pazienti hanno un punteggio EDSS di 1.0-1.5; il 27% ed il 28% di 2.0-2.5, il 24% ed il 20% di 3.0-3.5.

<sup>5</sup> si tratta di un esito secondario; il report dello studio riporta il risultato in termini di rate ratio, e non di differenza assoluta tra i dimetilfumarato e placebo

<sup>6</sup> il valore è calcolato; 95% CI non disponibile

<sup>7</sup> per la precisione erano una media di 84.4 settimane con dimetilfumarato BID e di 86.1 settimane col placebo

<sup>8</sup> si tratta di una stima perchè non tutti i pazienti sono stati seguiti effettivamente per 2 anni (durata media follow up nel gruppo dimetilfumarato 240 mg BID: 84.4 settimane; nel gruppo placebo: 86.1 settimane).

<sup>9</sup> si tratta di un end point secondario

<sup>10</sup> nella pubblicazione è riportato anche l'OR = 0.42 [95% CI 0.31-0.57]. I pazienti che hanno interrotto il trattamento o sono ritirati dallo studio senza aver avuto una ricaduta sono stati considerati nel calcolo della % dei pazienti che hanno avuto una ricaduta se la ragione di interruzione del trattamento/abbandono dello studio era suggestiva di ricaduta/manca di efficacia

<sup>11</sup> durata follow up: una media di 84.4 settimane con dimetilfumarato BID e di 86.1 settimane col placebo

<sup>12</sup> nello studio il dato è espresso come percentuale stimata a 2 anni

<sup>13</sup> si tratta di un esito secondario

<sup>14</sup> il dato si riferisce a 409 pazienti e non ai 410 effettivamente arruolati e trattati in questo braccio

- <sup>15</sup> la durata del trattamento con il farmaco è potenzialmente a lungo termine pertanto non può essere definito a priori un time frame
- <sup>16</sup> i criteri di esclusione (vedi outcome primari e secondari valutati per la descrizione dettagliata) selezionano una popolazione a basso rischio di ricadute
- <sup>17</sup> nello studio il dato è riportato in modo descrittivo e non rientra tra gli outcome principali che lo studio si prefiggeva di valutare
- <sup>18</sup> il numero è ottenuto considerando i pazienti che hanno interrotto per ricaduta della SM; quelli che hanno interrotto per progressione e gli switch ad altro trattamento per inefficacia
- <sup>19</sup> il dato è calcolato; non calcolato l'IC 95%
- <sup>20</sup> nessuna valutazione statistica del dato
- <sup>21</sup> nessuna valutazione statistica del dato
- <sup>22</sup> questo esito è stato valutato nella "MRI population", ovvero nei pazienti della popolazione ITT arruolati presso i centri che erano designati alla esecuzione delle RMN e per cui erano disponibili esiti di imaging; il risultato è una media aggiustata
- <sup>23</sup> si tratta di un outcome secondario; il risultato si riferisce alla sola coorte MRI e non alla popolazione complessiva in studio
- <sup>24</sup> valutati 140/359 pazienti, ovvero i soli pz della coorte RMN per cui erano disponibili dati relativi al ppost-baseline
- <sup>25</sup> valutati 139/363 pazienti; ovvero i pz della coorte RMN, per cui erano disponibili dati nel postbaseline.
- <sup>26</sup> esito secondario; il dato si riferisce solo ai pazienti della coorte MRI e non alla popolazione complessiva in studio.
- <sup>27</sup> esito valutato in 176/410 pz, ovvero i pazienti della coorte MRI (=pazienti della popolazione ITT arruolati nei centri designati per l'esecuzione delle RMN e che avevano dati di imaging)
- <sup>28</sup> dato valutato in 140/408 pazienti della coorte MRI randomizzati a placebo
- <sup>29</sup> l'esito è disponibile solo per lo studio DEFINE
- <sup>30</sup> dato valutato in 152/410 pazienti, ovvero quelli inclusi nella coorte MRI per cui erano disponibili dati di imaging postbaseline
- <sup>31</sup> dato valutato in 165/408 pazienti, ovvero i pz inclusi nella coorte MRI per cui erano disponibili dati di imaging nel postbaseline

**Author(s):****Date:** 2015-04-27**Question:** Should dimetilfumarato 240 mg BID vs placebo be used for pazienti con RR SM?**Settings:** outpatient**Bibliography:** Fox RJ et al. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 or Glatiramer in Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2012;367:1087-97. Gold R et al. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 for Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2012;367:1098-107.

No of studies	Design	Quality assessment					No of patients		Effect		Quality	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Dimetilfumarato 240 mg BID	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Numero di pazienti che abbandonano lo studio a causa di eventi avversi (sintomi gastrointestinali) [Studio CONFIRM, Fox et al. 2012] (follow-up mean 84.4 weeks<sup>1</sup>; assessed with: percentuale di pazienti che hanno interrotto lo studio per gli eventi avversi GI)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>2</sup>	none	11/359 (3.1%) <sup>3</sup>	0/363 (0%) <sup>4</sup>	_5	-	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
<b>Numero di pazienti che abbandonano lo studio a causa di eventi avversi (sintomi gastrointestinali) [Studio DEFINE, Gold et al 2012] (follow-up mean 83.9 weeks; assessed with: percentuale di pazienti che hanno interrotto lo studio per gli eventi avversi GI)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>6</sup>	none	21/410 (5.1%) <sup>7</sup>	6/408 (1.5%) <sup>8</sup>	RR 3.4 (0 to 0) <sup>9</sup>	-	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
<b>infezioni [Studio CONFIRM, Fox et al. 2012] (follow-up mean 84.4 weeks<sup>1</sup>; assessed with: percentuale di pazienti con infezioni)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>10</sup>	none	201/359 (56%)	181/363 (49.9%)	RR 1.12 (0 to 0) <sup>9</sup>	6 more per 100 (from 50 fewer to 50 fewer)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
<b>infezioni [Studio DEFINE, Gold et al. 2012] (follow-up mean 83.9 weeks; assessed with: percentuale di pazienti con infezioni)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>10</sup>	none	262/410 (63.9%)	265/408 (65%)	RR 0.98 (0 to 0) <sup>9</sup>	1 fewer per 100 (from 65 fewer to 65 fewer)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
<b>Leucopenia [Studio CONFIRM, Fox et al. 2012] (follow-up mean 84.4 weeks<sup>1</sup>; assessed with: percentuale di pazienti con conta leucocitaria &lt;3.0 x 1.000.000.000)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>11</sup>	none	36/359 (10%)	4/363 (1.1%)	RR 10 (0 to 0) <sup>9</sup>	10 more per 100 (from 1 fewer to 1 fewer)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
<b>Leucopenia [Studio DEFINE, Gold et al. 2012] (follow-up mean 83.9 weeks; assessed with: percentuale di pazienti con conta leucocitaria &lt;3.0 x 1.000.000.000)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>11</sup>	none	33/826 (4%)	4/408 (0.98%)	RR 4 (0 to 0) <sup>9</sup>	3 more per 100 (from 1 fewer to 1 fewer)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
<b>Alterazioni della funzionalità epatica [Studio CONFIRM, Fox et al. 2012] (follow-up mean 84.4 weeks<sup>1</sup>; assessed with: percentuale di pz con livelli di ALT/AST &gt; o = 3 x ULN)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	serious <sup>12</sup>	no serious indirectness	very serious <sup>13</sup>	none	20/355 (5.6%) <sup>14</sup>	23/362 (6.4%)	RR 0.88 (0 to 0)	1 fewer per 100 (from 6 fewer to 6 fewer)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW	CRITICAL
<b>Alterazioni della funzionalità epatica [Studio DEFINE, Fox et al 2012] (follow-up mean 83.9 weeks; assessed with: percentuale di pz con livelli di ALT/AST &gt; o = 3 x ULN)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	serious <sup>15</sup>	no serious indirectness	very serious <sup>16</sup>	none	25/410 (6.1%)	12/408 (2.9%)	RR 2 (0 to 0) <sup>9</sup>	3 more per 100 (from 3 fewer to 3 fewer)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW	CRITICAL
<b>Alterazioni della funzionalità renale [Studio DEFINE, Gold et al. 2012] (follow-up mean 83.9 weeks; assessed with: proteinuria)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>17</sup>	none	38/410 (9.3%)	34/408 (8.3%)	RR 1.1 (0 to 0) <sup>9</sup>	1 more per 100 (from 8 fewer to 8 fewer)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL

<sup>1</sup> durata media: 84.4 settimane con dimetilfumarato BID e 86.1 settimane col placebo<sup>2</sup> La safety non rientra tra gli esiti primari dello studio. La percentuale di pazienti che hanno interrotto il trattamento per gli eventi avversi GI è stata valutata sulla base delle segnalazioni spontanee raccolte durante lo studio (SUSAR). Inoltre, in uno dei bracci (braccio placebo) nessun paziente abbandona lo studio per EA gastrointestinali.<sup>3</sup> l'EPAR riporta che il 3% dei pz trattati con dimetilfumarato 240 mg BID ha interrotto il trattamento a causa di EA gastrointestinali

<sup>4</sup> L'EPAR riporta una percentuale inferiore all'1%; nella Tabella S4 della Supplementary Appendix dello studio è riportato che nessuno dei pazienti del braccio placebo ha interrotto il trattamento a causa degli EA gastrointestinali

<sup>5</sup> non calcolabile

<sup>6</sup> la safety non rappresenta un esito primario dello studio; la frequenza complessiva delle interruzioni per EA GI è desunta dall'EPAR; il dato è riportato in modo descrittivo

<sup>7</sup> L'EPAR riporta che il 5% dei pz trattati con dimetilfumarato 240 mg BID ha interrotto il trattamento per gli EA GI

<sup>8</sup> Il dato è desunto dall'EPAR

<sup>9</sup> valore calcolato; 95% CI non calcolato

<sup>10</sup> non rientrava tra gli obiettivi dello studio di valutare specificamente la frequenza delle infezioni. Il dato riportato è riconducibile alle segnalazioni spontanee raccolte durante lo studio. Né il report dello studio né l'EPAR riportano alcun giudizio sulla correlazione tra l'EA ed il trattamento. Nell'EPAR è riportato che le infezioni gravi hanno avuto frequenza simile tra dimetilfumarato e placebo e che considerando le infezioni nel complesso solo le gastroenteriti sono state più frequenti con il farmaco che con placebo

<sup>11</sup> la conta leucocitaria rappresentava un esito di safety; non rientra tuttavia tra gli obiettivi primari dello studio tale valutazione. Nel report dello studio la percentuale di pazienti con leucopenia è stata riportata in modo cumulativo per i due bracci trattati con DMF BID e TID perciò non è possibile risalire alla frequenza del braccio BID, che è quello di interesse (dosaggio registrato)

<sup>12</sup> in questo studio la frequenza è simile tra DMF e placebo; nello studio DEFINE l'RR è di 2

<sup>13</sup> non rientrava tra gli obiettivi primari dello studio quello di valutare gli effetti del trattamento sulla funzionalità epatica. Il dato è riportato in modo descrittivo. Dal report dello studio e dalla tabella S5 che riporta le variazioni massime osservate dei livelli delle transaminasi non è possibile desumere quanti pazienti hanno avuto una elevazione concomitante di ALT e AST, quanti solo della AST e quanti solo della ALT. Pertanto ai fini della presente valutazione sono stati considerati i soli pazienti che hanno avuto una elevazione clinicamente rilevante (3xULN) della ALT.

<sup>14</sup> il denominatore è rappresentato dai pazienti che avevano almeno una misurazione postbaseline

<sup>15</sup> in questo studio il rischio relativo di alterazioni della funzionalità epatica è 2 volte quello del placebo; nello studio CONFIRM RR è 0.88

<sup>16</sup> non rientra tra gli obiettivi principali dello studio di valutare gli effetti del trattamento sugli enzimi epatici. Nel report dello studio il dato riportato si riferisce esclusivamente alle ALT e non è se si sia registrato un aumento anche di altri enzimi epatici; nella supplementary appendix il dato non è dettagliato

<sup>17</sup> dato disponibile in dettaglio solo per lo studio DEFINE; per CONFIRM il report dichiara che la frequenza degli EA renali è stata simile tra i gruppi. L'EPAR riporta un dato cumulativo. Non rientra tra gli outcome primari dello studio

# TERIFLUNOMIDE

GRADE Evidence Tables (Dicembre 2015)

Author(s):

Date: 2015-04-24

Question: Should teriflunomide 14 mg per os vs placebo be used in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis?

Settings: outpatients from United States, Europe, Russian federation, United Kingdom etc.

Bibliography: O'Connor P et al. Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis. Engl J Med 2011;365:1293-303

No of studies	Design	Risk of bias	Quality assessment				No of patients		Effect		Quality	Importance
			Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Teriflunomide 14 mg per os	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Tasso annualizzato di ricadute (follow-up 108 weeks<sup>1</sup>; measured with: numero di ricadute confermate per paziente per anno; Better indicated by lower values)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>2,3</sup>	no serious imprecision	none	358	363	-	MD 0.17 lower (0 to 0 higher) <sup>5</sup>	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL <sup>4</sup>
<b>Frequenza delle ricadute (follow-up 108 weeks<sup>1</sup>; assessed with: % di pazienti che mostrano una o più ricadute)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>2,3</sup>	no serious imprecision	none	141/358 (39.4%) <sup>6</sup>	184/363 (50.7%) <sup>6</sup>	RR 0.685 (0.554 to 0.847) <sup>7</sup>	160 fewer per 1000 (from 78 fewer to 226 fewer)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
								0%		-		
<b>Abbandono della terapia per mancanza/esaurimento di efficacia (follow-up 108 weeks<sup>1</sup>; assessed with: mancanza di efficacia)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>2,3</sup>	serious <sup>8</sup>	none	19/358 (5.3%) <sup>9</sup>	35/363 (9.6%) <sup>9</sup>	RR 0.55 (0 to 0) <sup>10</sup>	43 fewer per 1000 (from 96 fewer to 96 fewer) <sup>11</sup>	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
								0%		-		
<b>Aderenza alla terapia (follow-up 108 weeks<sup>1</sup>; assessed with: tasso di pazienti che concludono il trattamento assegnato)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>2,4</sup>	serious <sup>8</sup>	none	263/358 (73.5%)	259/363 (71.3%)	RR 1.03 (0 to 0) <sup>10</sup>	21 more per 1000 (from 713 fewer to 713 fewer)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
								0%		-		
<b>Progressione della disabilità (follow-up 108 weeks<sup>1</sup>; assessed with: % di pazienti con progressione della disabilità (aumento di 1 punto nella scala EDSS rispetto al baseline che persiste ad almeno 12 sett))</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>2,3</sup>	serious <sup>12</sup>	none	72/358 (20.1%)	99/363 (27.3%)	HR 0.70 (0.51 to 0.97)	73 fewer per 1000 (from 7 fewer to 123 fewer)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
								0%		-		
<b>Qualità della vita<sup>13</sup> (follow-up 108 weeks; measured with: SF36, EQ 5D; Better indicated by lower values)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>2,3</sup>	serious <sup>12</sup>	none	0	-	-	MD 0 higher (0 to 0 higher)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
<b>Numero di nuove lesioni nelle immagini RMN T2-pesate<sup>14</sup> (follow-up 108 weeks; measured with: numero di nuove lesioni o lesioni ingranditenelle immagini T2 pesate<sup>15</sup>; Better indicated by lower values)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>2,3</sup>	serious <sup>16</sup>	none	0	-	-	MD 0 higher (0 to 0 higher)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
<b>Numero totale di lesioni con enhancement dopo somministrazione di gadolinio nelle immagini T1-pesate (Numero di lesioni attive) (follow-up 108 weeks<sup>1</sup>; Better indicated by lower values)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>2,3</sup>	serious <sup>16</sup>	none	358	363	-	MD 1.07 lower (0 to 0 higher) <sup>17</sup>	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL

<b>Mortalità associata a eventi avversi (follow-up 108 weeks)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	very serious <sup>3,18</sup>	no serious imprecision	none	0/358 (0%)	0/360 (0%)	-	-	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
								0%		-		
<b>Aumento delle transaminasi (follow-up 108 weeks; assessed with: &gt; 4 volte oltre i valori normali<sup>19</sup>)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>3,18,20</sup>	none	51/358 (14.2%)	24/360 (6.7%)	RR 2.11 (0 to 0) <sup>10</sup>	74 more per 1000 (from 67 fewer to 67 fewer)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
								0%		-		
<b>Numero di pazienti che abbandonano lo studio a causa di eventi avversi (sintomi gastrointestinali) (follow-up 108 weeks)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>3,21</sup>	no serious imprecision	none	39/358 (10.9%) <sup>21</sup>	29/360 (8.1%)	RR 1.34 (0 to 0) <sup>10</sup>	27 more per 1000 (from 81 fewer to 81 fewer)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
								0%		-		

<sup>1</sup> follow-up mediano non riportato nell'articolo pubblicato. In tabella si riporta la durata del trattamento.

<sup>2</sup> Studio verso placebo, ciò può rappresentare un limite sulla trasferibilità per la definizione del place in therapy in quanto esistono terapie di prima linea (INF).

<sup>3</sup> popolazione dello studio molto selezionata, risultati dello studio poco trasferibili ai pazienti della reale pratica clinica (-1). Criteri di esclusione dallo studio: gravidanza, intenzione di avere figli, precedente assunzione di Natalizumab o altri agenti immunosoppressivi; assunzione di IFN beta, citochine e glatiramer nei 4 mesi prima dello studio; compromessa sunzione del midollo osseo; HIV+; storia di epatite o pancreatite, tubercolosi attiva. EDSS media: 2,68-2,67 nei tre bracci (pazienti con disabilità molto lieve). Circa il 31-37% dei pazienti aveva ricevuto un disease-modifying treatment nei 2 anni precedenti, ma non ci sono dati anamnestici di lungo termine

<sup>4</sup> Si è scelto di tabulare gli outcome che sono stati votati dal Panel come critici e per i quali sono disponibili dati in letteratura

<sup>5</sup> stima della mean difference e suo intervallo di confidenza non calcolati dagli autori dello studio, viene riportato solo il p value: <0.001

<sup>6</sup> dati da EPAR

<sup>7</sup> RR del tasso di ricaduta annualizzato aggiustato (riportato su EPAR)

<sup>8</sup> dato sul quale non viene calcolata alcuna misura di associazione per rilevarne le differenze statistiche.

<sup>9</sup> dato complessivo di abbandono per mancanza di efficacia e per progressione di malattia (gruppo teriflunomide 17+2, gruppo placebo: 24+11). Da EPAR.

<sup>10</sup> Intervalli di confidenza non riportati, RR calcolato

<sup>11</sup> colcato con grade-pro, non riportato dagli autori dello studio

<sup>12</sup> esito secondario, popolazione studiata non dimensionata per l'esito secondario.

<sup>13</sup> dati quantitativi non riportati, è riportato che non ci sono differenze sulla qualità della vita fra il gruppo di controllo e il gruppo con teriflunomide

<sup>14</sup> dati non riportati

<sup>15</sup> nell'articolo sono riportate come Unique active lesions per scans insieme al numero totale di lesioni con enhancement dopo somministrazione di gadolinio nelle immagini T1-pesate. Il dato sulle nuove lesioni nelle immagini T2 pesate non è scorporabile.

<sup>16</sup> l'analisi utilizza un modello statistico "Mixed-effect model with repated mesaures, MMRM". Il tutto è finalizzato a compensare i controlli clinici mancanti a seguito di una perdita di pazienti al follow-up, quindi a minimizzare dati mancanti nelle misure ripetute che rendono comunque impreciso il risultato.

<sup>17</sup> numero stimato di lesioni, valore nel gruppo d'intervento= 0.26 CI 95%(0.17-0.41); nel gruppo placebo= 1.33 CI 95%(1.06-1.67)

<sup>18</sup> esposizione al trattamento breve per predire eventi avversi a lungo termine

<sup>19</sup> lo studio riporta aumento delle transaminasi definiti come 3 volte superiori ai valori normali

<sup>20</sup> le percentuali si riferiscono ad aumenti di 3 volte superiori la norma e non 4 come richiesto dal panel.

<sup>21</sup> non sono esclusivamente eventi avversi gastrointestinali, ma qualsiasi EA che ha portato all'interruzione del trattamento.

**Author(s):****Date:** 2015-04-27**Question:** Should Teriflunomide vs Interferon beta 1-a be used in Pazienti con RR SM ?<sup>1</sup>**Settings:** Pazienti non ricoverati**Bibliography:** Vermersch P et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. Multiple Sclerosis Journal 2014; 20:705–16.

No of studies	Design	Quality assessment					No of patients		Effect		Quality	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Teriflunomide	Interferon beta 1-a	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Frequenza annualizzata delle ricadute (follow-up median 60-64 weeks<sup>2</sup>; measured with: numero delle ricadute per anno-paziente; Better indicated by higher values)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>3,4</sup>	serious <sup>5</sup>	serious <sup>6</sup>	serious <sup>7</sup>	none	111	104	-	MD 0.04 higher (0.11 lower to 0.19 higher)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Abbandono della terapia per mancanza/esaurimento di efficacia (follow-up median 60-64 weeks<sup>2</sup>; assessed with: numero di pazienti che abbandona la terapia per mancanza di efficacia )</b>												
1	randomised trials	serious <sup>3,4</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness <sup>6</sup>	serious <sup>8</sup>	none	_9	-	-	-	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL <sup>10</sup>
<b>Aderenza alla terapia (follow-up median 60-64 weeks<sup>2</sup>; assessed with: tasso di pazienti che conclude il trattamento assegnato)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>3,4</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>11</sup>	none	71/104 (68.3%)	89/111 (80.2%)	RR 0.85 (0 to 0) <sup>12</sup>	120 fewer per 1000 (from 802 fewer to 802 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
<b>Frequenza delle ricadute (follow-up 60-64 weeks<sup>13</sup>; assessed with: percentuale di pazienti che mostra una ricaduta<sup>14</sup>)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>3,4</sup>	no serious inconsistency <sup>15</sup>	serious <sup>6</sup>	serious <sup>14</sup>	none	26/111 (23.4%)	16/104 (15.4%)	RR 1.52 (0 to 0) <sup>12</sup>	80 more per 1000 (from 154 fewer to 154 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Mortalità associata a eventi avversi (follow-up mean 60-64 weeks<sup>2</sup>; assessed with: numero di decessi)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>3,4</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>16</sup>	none	-	-	-	-	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
<b>Numero di pazienti che abbandona lo studio a causa di eventi avversi gastrointestinali (follow-up median 60-64 weeks<sup>2</sup>; assessed with: numero di pazienti che hanno manifestato l'evento)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>3,4</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>17</sup>	none	4/110 (3.6%)	0/101 (0%)	RR 3.6 (0 to 0) <sup>12</sup>	-	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
<b>Aumento delle transaminasi &gt; 4 volte oltre i valori normali (follow-up median 60-64 weeks<sup>2</sup>; assessed with: numero di pazienti che hanno manifestato l'evento)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>3,4</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>18</sup>	none	11/110 (10%)	16/101 (15.8%)	RR 0.6 (0 to 0) <sup>12</sup>	63 fewer per 1000 (from 158 fewer to 158 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL <sup>19</sup>

<sup>1</sup> Criteri aggiuntivi di inclusione: pz con o senza progressione, punteggio EDSS < 5.5 al basale e senza ricadute nei 30 giorni prima della randomizzazione.<sup>2</sup> I valori riportati fanno riferimento al follow-up di mediano dei pazienti nel braccio dell'interferone beta 1-a (60 settimane) e nel braccio della teriflunomide (64 settimane). Lo studio prevedeva la prosecuzione del follow-up 48 settimane dopo l'inclusione dell'ultimo paziente.<sup>3</sup> Il neurologo responsabile del trattamento era "unblinded" ed era coinvolto nella selezione dei pazienti, nella somministrazione del farmaco, nella gestione degli eventi avversi, nella valutazione delle ricadute e degli aspetti di sicurezza.<sup>4</sup> Le caratteristiche dei pazienti al basale sono sbilanciate relativamente all'uso di terapie disease modifying (DMT) : una minore % di pazienti trattati con teriflunomide 14 mg ha utilizzato DMT nei due anni precedenti l'arruolamento rispetto a quelli trattati con interferone beta 1-a (differenza statisticamente significativa p=0.018).<sup>5</sup> Si nota incoerenza fra i risultati ottenuti nei due bracci di trattamento con teriflunomide: per il dosaggio da 7 mg il risultato è statisticamente significativo mentre per quello da 14 mg non c'è la significatività statistica.

<sup>6</sup> Criteri di esclusione dallo studio: gravidanza, intenzione di avere figli (sia uomini che donne), assunzione di IFN, glatiramer, immunoglobuline ev o citochine nei 3 mesi prima dello studio, precedente assunzione di natalizumab o altri agenti immunosoppressivi, HIV+; storia di epatite o pancreatite. EDSS media: 2-2,3 nei tre bracci (pazienti con disabilità molto lieve). Il 24% dei pazienti nel braccio di terapia con INF beta 1-a e il 12% circa di quelli con teriflunomide aveva ricevuto un disease-modifying treatment nei 2 anni precedenti, ma non ci sono dati anamnestici di lungo termine.

<sup>7</sup> Il tasso annualizzato di ricadute e' stato definito critico dal panel ma nello studio compare come esito secondario.

<sup>8</sup> L'abbandono della terapia per mancanza di efficacia è stato definito un outcome critico dal panel ma nello studio è stato valutato come parte di uno dei due esiti co-primari.

<sup>9</sup> Si riportano solo i dati relativi all'abbandono per mancanza di efficacia (0 eventi in entrambi in gruppi) in quanto non e' riportato il numero di pazienti che abbandona per progressione di malattia.

<sup>10</sup> Lo studio non riporta i dati relativi ai pazienti che hanno abbandonato lo studio per progressione di malattia.

<sup>11</sup> L'aderenza alla terapia non è stata valutata come esito (primario o secondario) ma è stata ricavata sulla base del numero di pazienti che ha completato il trattamento.

<sup>12</sup> RR calcolato, non riportato nell'articolo. IC non calcolato.

<sup>13</sup> Dati relativi ai due bracci di trattamento.

<sup>14</sup> La frequenza delle ricadute non è stata indagata come singolo esito ma come parte dell'esito primario, che era di tipo composito (fallimento della terapia: confirmed relapse+permanent treatment discontinuation), Il campione iniziale non era quindi potenziato per rilevare eventuali differenze su questo singolo esito.

<sup>15</sup> E' possibile che non ci sia coerenza fra i risultati nei due bracci di trattamento con teriflunomide poichè la frequenza di ricadute è del 42.2% con il dosaggio da 7 mg e del 23.4% con quello da 14 mg (significatività statistica non riportata).

<sup>16</sup> La mortalità è stata riportata come numero di decessi nel periodo in studio (manca l'analisi statistica).

<sup>17</sup> L'abbandono della terapia per eventi avversi gastrointestinali e' stata riportato come numero di eventi riportati nel periodo in studio (manca l'analisi statistica).

<sup>18</sup> Manca l'analisi statistica.

<sup>19</sup> Il panel si era dato come valore soglia un aumento dei valori di transaminasi > 4 volte oltre i valori normali ma nello studio sono riportati i risultati tre categorie di aumento delle ALT oltre il limite superiore dei valori normali (ULN): >1 e minore o uguale a 3 ULN, >3 e minore o uguale a 5 ULN, >5 e minore o uguale a 20 ULN. Il dato cumulativo qui riportato riguarda la somma delle ultime due categorie.

**Author(s):****Date:** 2015-04-27**Question:** Should teriflunomide 14mg vs placebo be used for CIS (Clinically Isolated Syndrome)?**Settings:** pazienti non-ricoverati**Bibliography:** Miller AE et al. "Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial". Lancet Neurol (2014);13:977-86

No of studies	Design	Quality assessment					No of patients		Effect		Quality	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Teriflunomide 14mg	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Tasso annualizzato di ricadute (follow-up median 633 days<sup>1</sup>; measured with: Numero delle ricadute per anno/paziente - Studio TOPIC; Better indicated by lower values)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias <sup>2</sup>	no serious inconsistency	serious <sup>3</sup>	serious <sup>4</sup>	none	214	197	-	differenza assoluta tra TAR 0.09 lower (0 to 0 higher) <sup>5</sup>	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL <sup>4</sup>
<b>Frequenza delle ricadute (follow-up median 633 days<sup>1</sup>; assessed with: Percentuale di pazienti che mostrano almeno una ricaduta - Studio TOPIC)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias <sup>2</sup>	no serious inconsistency	serious <sup>3</sup>	no serious imprecision	none	38/214 (17.8%)	55/197 (27.9%)	HR 0.574 (0.379 to 0.869) <sup>6</sup>	11 fewer per 100 (from 3 fewer to 16 fewer)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL <sup>4</sup>
<b>Aderenza alla terapia (follow-up median 633 days<sup>1</sup>; assessed with: Tasso di pazienti che concludono il trattamento assegnato - Studio TOPIC)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias <sup>2</sup>	no serious inconsistency	serious <sup>3</sup>	serious	none	163/216 (75.5%)	141/197 (71.6%)	RR 1.05 (0 to 0) <sup>7</sup>	4 more per 100 (from 0 more to 0 more) <sup>7</sup>	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL <sup>4</sup>
<b>Abbandono della terapia per mancanza/esaurimento di efficacia (follow-up median 633 days<sup>1</sup>; assessed with: Tasso di pazienti che concludono il trattamento assegnato - Studio TOPIC)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias <sup>2</sup>	no serious inconsistency	serious <sup>3</sup>	serious	none	12/216 (5.6%)	19/197 (9.6%)	RR 0.58 (0 to 0) <sup>7</sup>	4 fewer per 100 (from 0 more to 0 more) <sup>7</sup>	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL <sup>4</sup>
<b>Progressione della disabilità (follow-up median 633 days<sup>1</sup>; assessed with: proporzione di pazienti liberi da accumulo di disabilità (punteggio EDSS) - Studio TOPIC<sup>8</sup>)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias <sup>2</sup>	no serious inconsistency	serious <sup>3</sup>	serious <sup>4</sup>	none	16/214 (7.5%)	19/197 (9.6%)	HR 0.701 (0.36 to 1.366) <sup>9</sup>	3 fewer per 100 (from 6 more to 3 more) <sup>9</sup>	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL <sup>4</sup>
<b>Numero lesioni con enhancement in T1 (follow-up median 633 days<sup>1</sup>; measured with: Numero di lesioni con enhancement in T1 - Studio TOPIC; Better indicated by lower values)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias <sup>2</sup>	no serious inconsistency	serious <sup>3</sup>	serious <sup>4,10</sup>	none	214	197	-	differenza assoluta 0.558 lower (0 to 0 higher) <sup>11</sup>	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Follow-up fino a 108 settimane dopo l'inclusione. Durate mediane. placebo 504 giorni; Teriflunomide 14 mg 633 giorni.<sup>2</sup> I criteri diagnostici di SM sono stati modificati durante lo studio che è stato interrotto prima della prevista conclusione e ai pazienti è stato consentito di partecipare allo "extension study" in cui tutti i partecipanti assumevano teriflunomide.<sup>3</sup> Criteri di esclusione dallo studio: gravidanza, intenzione di avere figli (sia uomini che donne), assunzione di IFN beta, glatiramer nei 3 mesi prima dello studio, precedente assunzione di Natalizumab o altri agenti immunosoppressivi, HIV+; storia di epatite o pancreatite.<sup>4</sup> Nello studio è un outcome secondario, quindi questo studio non è stato potenziato per rilevare differenze su questo outcome<sup>5</sup> IC Non riportati. RR: 0.681 (95%IC: 0.360-1.366), differenza non significativa (p=0.0579)<sup>6</sup> differenza statisticamente significativa (p=0.0087)<sup>7</sup> RR ricalcolato; IC non calcolati<sup>8</sup> 1 punto se EDSS baseline <=5.5; 0.5 punti se EDSS baseline >5.5. La progressione della disabilità deve essere confermata per almeno 12 settimane<sup>9</sup> Differenza non statisticamente significativa (p=0.0579)<sup>10</sup> Adjusted estimate post-baseline (i valori riportati sono una stima, non un dato osservato)<sup>11</sup> RR vs placebo: 0.415 (95%CI: 0.248-0.694)

**Author(s):****Date:** 2015-04-26**Question:** Should teriflunomide 14mg vs placebo be used for CIS (Clinically Isolated Syndrome)?**Settings:****Bibliography:** Miller AE et al. "Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial". Lancet Neurol (2014);13:977-86

No of studies	Design	Quality assessment					No of patients		Effect		Quality	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Teriflunomide 14mg	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Insufficienza epatica (follow-up mean 108 weeks; assessed with: numero dei pazienti - Studio TOPIC<sup>1</sup>)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	very serious <sup>2,3</sup>	very serious <sup>4</sup>	none	4/216 (1.9%)	3/191 (1.6%)	RR 1.2 (0 to 0) <sup>4,5</sup>	0 more per 100 (from 2 fewer to 2 fewer) <sup>4,5</sup>	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW	CRITICAL <sup>1</sup>
<b>Aumento delle transaminasi &gt; 4 volte (follow-up mean 108 weeks; assessed with: numero dei pazienti - Studio TOPIC)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	very serious <sup>3,6</sup>	no serious imprecision	none	26/216 (12%)	18/191 (9.4%)	RR 1.3 (0 to 0) <sup>5</sup>	3 more per 100 (from 0 more to 0 more) <sup>5</sup>	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
<b>Pazienti che abbandonano lo studio per eventi avversi (sintomi gastrointestinali) (follow-up mean 108 weeks; assessed with: Numero pazienti - Studio TOPIC<sup>7</sup>)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	very serious <sup>3,8</sup>	serious <sup>7</sup>	none	18/216 (8.3%) <sup>7</sup>	19/191 (9.9%) <sup>7</sup>	RR 0.8 (0 to 0) <sup>5</sup>	2 fewer per 100 (from 0 more to 0 more) <sup>5</sup>	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW	CRITICAL <sup>7</sup>

<sup>1</sup> Vengono considerati com e "insufficienza epatica" i casi riportati di "serious hepatic disorder"<sup>2</sup> Il follow up è di circa 2 anni. E' difficile trarre conclusioni sulla sicurezza a lungo termine, dato che la terapia è teoricamente di durata indefinita.<sup>3</sup> Criteri di esclusione dallo studio: gravidanza, intenzione di avere figli (sia uomini che donne), assunzione di IFN beta, glatiramer nei 3 mesi prima dello studio, precedente assunzione di Natalizumab o altri agenti immunosoppressivi. Storia di epatite o pancreatite, HIV+<sup>4</sup> Numero di eventi molto ridotto<sup>5</sup> Dato calcolato sulla base dei risultati pubblicati dello studio. Non calcolati IC.<sup>6</sup> Il follow up è di circa 2 anni. E' difficile trarre conclusioni sulla sicurezza a lungo termine, dato che la terapia è teoricamente di durata indefinita. Inoltre non è noto quale sia il significato e le ripercussioni cliniche di un aumento delle transaminasi nel lungo termine<sup>7</sup> Non vengono distinte le cause che hanno provocato l'abbandono dello studio. Questi dati si riferiscono agli abbandoni totali, non solo a quelli dovuti a sintomi gastrointestinali<sup>8</sup> Il follow up è di 2 anni. E' difficile trarre conclusioni sulla persistenza in trattamento a lungo termine, dato che la terapia è teoricamente di durata indefinita.

**Author(s):****Date:** 2015-04-26**Question:** Should Teriflunomide 14mg vs placebo be used in pazienti con RR SM?**Settings:** pazienti non-ricoverati**Bibliography:** Confavreux C, et al; TOWER Trial Group. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2014

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Teriflunomide 14mg	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Tasso annualizzato di ricadute (follow-up median 556 days<sup>1</sup>; measured with: Numero delle ricadute per anno/paziente - Studio TOWER; Better indicated by lower values)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>2</sup>	no serious imprecision	none	370	388	-	differenza assoluta tra TAR 0.18 lower (0.27 to 0.09 lower) <sup>3</sup>	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
<b>Frequenza delle ricadute (follow-up median 556 days<sup>1</sup>; assessed with: Percentuale di pazienti che mostrano almeno una ricaduta - Studio TOWER<sup>4</sup>)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>2</sup>	no serious imprecision	none	122/370 (33%) <sup>4</sup>	186/388 (47.9%)	RR 0.69 (0 to 0) <sup>5</sup>	15 fewer per 100 (from 0 more to 0 more) <sup>5</sup>	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL <sup>6</sup>
<b>Aderenza alla terapia (follow-up median 556 days<sup>1</sup>; assessed with: Tasso di pazienti che concludono il trattamento assegnato - Studio TOWER)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>2</sup>	no serious imprecision	none	244/370 (65.9%)	263/388 (67.8%)	RR 0.97 (0 to 0) <sup>5</sup>	2 fewer per 100 (from 0 more to 0 more) <sup>5</sup>	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL <sup>6</sup>
<b>Abbandono terapia per mancanza/esaurimento di efficacia (follow-up median 556 days<sup>1</sup>; assessed with: Percentuale di pazienti che intrerrompono il trattamento/cambiano terapia per inefficacia - Studio TOWER)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>2</sup>	no serious imprecision	none	20/370 (5.4%)	37/388 (9.5%)	RR 0.57 (0 to 0) <sup>5</sup>	4 fewer per 100 (from 0 more to 0 more) <sup>5</sup>	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL <sup>6</sup>
<b>Progressione della disabilità (follow-up median 556 days<sup>1</sup>; assessed with: proporzione di pazienti con progressione di disabilità (punteggio EDSS) - Studio TOWER<sup>7</sup>)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>2</sup>	serious <sup>8</sup>	none	44/370 (11.9%) <sup>9</sup>	65/388 (16.8%) <sup>9</sup>	RR 0.7 (0 to 0) <sup>10</sup>	5 fewer per 100 (from 0 more to 0 more) <sup>10</sup>	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL <sup>6</sup>
<b>Qualità di vita (SF-36): Mental Health baseline-ultima visita (follow-up median 556 days<sup>1</sup>; measured with: SF-36 Mental Health, Physical Health summary scores - Studio TOWER; Better indicated by higher values)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	serious <sup>11</sup>	serious <sup>2</sup>	serious <sup>12</sup>	none	407	388	-	Differenza assoluta tra medie di minimi quadrati 1.70 higher (0 to 0 higher) <sup>13</sup>	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL <sup>6</sup>

<sup>1</sup> Durate mediane dello studio TOWER (che prevedeva la prosecuzione del follow up 48 settimane dopo l'inclusione dell'ultimo paziente): placebo=581 giorni; teriflunomide 7mg=556 giorni; teriflunomide 14mg=588 giorni.

<sup>2</sup> Criteri di esclusione dallo studio: gravidanza, intenzione di avere figli (sia uomini che donne), assunzione di IFN beta, glatiramer nei 3 mesi prima dello studio, precedente assunzione di Natalizumab o altri agenti immunosoppressivi, HIV+; storia di epatite o pancreatite. EDSS media: 2,69-2,71 nei tre bracci (pazienti con disabilità molto lieve). Circa il 33% dei pazienti aveva ricevuto un disease-modifying treatment nei 2 anni precedenti.

<sup>3</sup> p=0.0001, dati ricavati dall'EPAR di EMA

<sup>4</sup> Dato ricavato da EPAR (pag 61)

<sup>5</sup> rischio calcolato dai numeri assoluti riportati nell'EPAR di EMA. IC non calcolati

<sup>6</sup> Nello studio è un outcome secondario, quindi questo studio non è stato potenziato per rilevare differenze su questo outcome

<sup>7</sup> 1 punto se EDSS baseline <=5.5; 0.5 punti se EDSS baseline >5.5. Il peggioramento del punteggio EDSS doveva persistere per almeno 12 settimane ed è stato misurato anche a 24 settimane

<sup>8</sup> Il tempo intercorso per un peggioramento EDSS (outcome dello studio) non è stato possibile calcolarlo perchè ci sono stati troppo pochi eventi. I dati riportati riguardo alla proporzione di pazienti senza accumulazione di disabilità è una stima, non un dato osservato (pag. 251-252 dello studio)

<sup>9</sup> Progressione confermata a 12 settimane statisticamente significativa rispetto a placebo ( $p=0.0442$ ). Perde significatività se si considera una progressione confermata a 24 settimane ( $p=0.445$ )

<sup>10</sup> RR ricalcolato sulla base dei dati riportati nello studio. IC non calcolati. La differenza è statisticamente significativa se si considera una progressione confermata a 12 settimane ( $p=0.0442$ ), ma perde significatività se si considera una progressione confermata a 24 settimane ( $p=0.445$ )

<sup>11</sup> Il punteggio SF-36 "Physical Health" non mostra differenze significative tra baseline e ultima visita

<sup>12</sup> La differenza tra i punteggi SF-36 tra baseline e ultima visita è espressa in forma di "Minimi Quadrati" (Least squares) e l'analisi utilizza un modello statistico "Mixed-effect model with repeated measures, MMRM". Il tutto è finalizzato a compensare i controlli clinici mancanti a seguito di una perdita di pazienti al follow-up, quindi a minimizzare dati mancanti nelle misure ripetute che rendono comunque impreciso il risultato.

<sup>13</sup> differenza espressa tra media di minimi quadrati; non forniti gli IC

**Author(s):****Date:** 2015-04-25**Question:** Should Teriflunomide 14mg vs placebo be used in pazienti con RR SM?**Settings:** outpatients**Bibliography:** Confavreux C, et al; TOWER Trial Group. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2014

No of studies	Design	Quality assessment					No of patients		Effect		Quality	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Teriflunomide 14mg	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Aumento delle transaminasi &gt;4 volte (follow-up median 556 days<sup>1</sup>; assessed with: numero di pazienti - Studio TOWER)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	very serious <sup>2,3</sup>	no serious imprecision	none	29/407 (7.1%)	22/388 (5.7%)	RR 1.24 (0 to 0) <sup>4</sup>	1 more per 100 (from 0 more to 0 more) <sup>4</sup>	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
<b>Pazienti che abbandonano lo studio per ADR (sintomi gastrointestinali) (follow-up median 556 days<sup>1</sup>; assessed with: numero di pazienti - Studio TOWER)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	very serious <sup>2,5</sup>	no serious imprecision	none	29/371 (7.8%)	10/385 (2.6%)	RR 3.0 (0 to 0) <sup>6</sup>	5 more per 100 (from 0 more to 0 more) <sup>6</sup>	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL

<sup>1</sup> Durate mediane dello studio TOWER (che prevedeva la prosecuzione del follow up 48 settimane dopo l'inclusione dell'ultimo paziente): placebo=581 giorni; teriflunomide 7mg=556 giorni; teriflunomide 14mg=588 giorni.

<sup>2</sup> Criteri di esclusione dallo studio: gravidanza, intenzione di avere figli (sia uomini che donne), assunzione di IFN beta, glatiramer nei 3 mesi prima dello studio, precedente assunzione di Natalizumab o altri agenti immunosoppressivi. Storia di epatite o pancreatite, HIV+. EDSS media: 2,69-2,71 nei tre bracci (pazienti con disabilità molto lieve). Circa il 33% dei pazienti aveva ricevuto disease-modifying treatments nei 2 anni precedenti

<sup>3</sup> Il follow up mediano è di circa 2 anni. E' difficile trarre conclusioni sulla sicurezza a lungo termine, dato che la terapia è teoricamente di durata indefinita. Inoltre non è noto quale sia il significato e le ripercussioni cliniche di un aumento delle transaminasi nel lungo termine

<sup>4</sup> Numero di eventi troppo ridotto per calcolare differenze con precisione

<sup>5</sup> Il follow up mediano è circa 2 anni. E' difficile trarre conclusioni sulla sicurezza a lungo termine, dato che la terapia è teoricamente di durata indefinita.

<sup>6</sup> Dato calcolato sulla base dei risultati pubblicati dello studio. Non calcolati IC.