

# Vantaggi e limiti dello score NEDA3 come misura di efficacia terapeutica nei pazienti affetti da sclerosi multipla

Emanuele D'Amico

Centro Sclerosi Multipla, Dipartimento G.F. Ingrassia - Università degli Studi di Catania

Il crescente numero di farmaci modificanti il decorso di malattia disponibili per la Sclerosi Multipla (SM), in modo specifico nella sua forma recidivante - remittente (SM-RR), ha ampliato il panorama terapeutico in modo impressionante, permettendo ai clinici la possibilità di disegnare differenti strategie terapeutiche <sup>(1)</sup>.

L'inizio precoce di una terapia atta a impattare quello che sarebbe il decorso naturale della SM-RR (vale a dire l'accumulo di disabilità) è ormai evidenza scientifica assodata <sup>(2)</sup>.

Attualmente, la disponibilità di molecole terapeutiche sempre più efficaci, ma con altrettanti crescenti *alerts* sui profili di sicurezza, apre il dibattito sulla corretta gestione terapeutica dei nostri pazienti; iniziare sin dalle prime fasi della diagnosi una terapia quanto più aggressiva ed efficace o approcciarsi in modo più "morbido", scegliendo un farmaco da minori effetti collaterali e minore potenza terapeutica <sup>(3)</sup>?

Nel tentativo di rispondere a questo importante quesito, la ricerca ha cer-

cato di individuare e validare delle misure di *outcomes*, che si sono tradotte in punteggi combinati al fine di poter rappresentare in modo indiretto l'efficacia di un farmaco, così da consentire la determinazione precoce di risposta o fallimento a un regime terapeutico.

Lo score *No Evidence of Disease Activity*, NEDA-3, è stato proposto come misura combinata di *screening* dell'attività della SM in base alla presenza o assenza dei tre seguenti parametri: recidive cliniche di malattia, progressione della disabilità (misurata con l'*Expanded Disability Status Scale* - EDSS) e assenza di attività radiologica (Fig. 1).

Inizialmente lo score NEDA-3 è stato applicato nel campo dei *clinical trials*, ma negli ultimi anni sta diventando sempre più utilizzato negli studi di pratica clinica <sup>(4)</sup>.

L'evidenziare, sin dai primi mesi (nella maggior parte dei casi le prime rilevazioni NEDA vengono effettuate dopo 6 mesi dall'inizio terapia), la presenza di attività di malattia può guidare il

clinico nell'eventuale decisione di effettuare uno *switch* terapeutico.

Ma il NEDA-3, per il suo disegno intrinseco di *score* combinato, presenta dei limiti; primo su tutti il mettere in risalto l'attività infiammatoria di malattia, mentre risulta ormai ben noto come la SM sia una malattia degenerativa che fin dall'inizio della sua storia determina neurodegenerazione con morte assonale.

Inoltre, la misura della disabilità con il solo EDSS si è dimostrata largamente insufficiente, in quanto tale scala soffre di limiti intrinseci (si veda successivamente). In sintesi, la "perdita dello *status* di NEDA-3" ha una capacità di predire la disabilità a lungo termine piuttosto bassa, intorno al 40%; ciò vuol dire che un paziente che perde lo *status* NEDA-3 non avrà automaticamente una prognosi infausta.

La tabella 1 descrive in breve i punti di forza e debolezza dell'applicazione del NEDA-3 nella SM-RR. Analizzando in dettaglio i limiti della misura NEDA 3, il dato *relapse*, vale a dire il verificarsi di una nuova ricaduta cli-

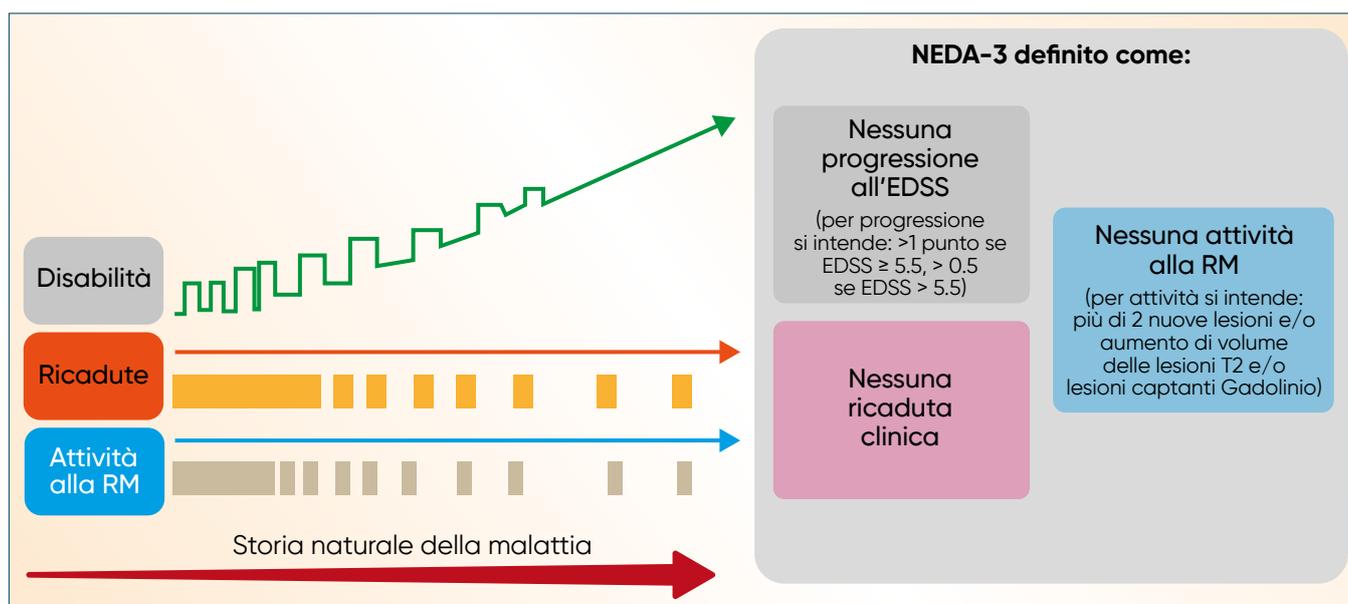


Figura 1. Parametri per la definizione dello score NEDA-3.

nica, è da descrivere attentamente. Infatti, nella pratica clinica, il neurologo esperto in SM si trova spesso a pesare in modo differente una ricaduta clinica in base a due principali variabili: il tipo di ricaduta e l'eventuale residuo post-trattamento con steroidi. Dai dati di letteratura, una ricaduta motoria è di norma considerata ad un più alto indice prognostico negativo rispetto ad una ricaduta sensitiva; lo stesso dicasi per una ricaduta che

coinvolge contemporaneamente più sistemi neurologici. L'altro parametro, vale a dire la risposta alla terapia con steroidi, è altrettanto importante nel descrivere o meno una ricaduta. Il NEDA-3 nella sua componente *relapse* non analizza quindi le caratteristiche specifiche della ricaduta di malattia, assegnando solo un punteggio statistico alla sua presenza o meno. Lo stesso si determina nell'analisi del

dato di Risonanza Magnetica Nucleare (RMN), quando si intende per attività il presentarsi di una lesione captante gadolinio o di due nuove lesioni nelle sequenze T2. Anche in questo caso non vengono analizzati fattori prognostici descritti come fondamentali nel *grading* della severità dell'attività radiologica della SM: la sede e le dimensioni della lesione, l'associarsi o meno di segni e/o sintomi clinici.

LIMITI	PUNTI DI FORZA
L'attività di malattia viene espressa in maniera dicotomica senza ulteriore quantificazione	Alto valore predittivo dello <i>status</i> "NEDA-3" sulla futura progressione di disabilità
Le diverse componenti con cui si esprime l'attività di malattia non sono adeguatamente bilanciate (ad es. una nuova lesione T2 vs una ricaduta severa)	La capacità di catturare e combinare differenti aspetti dell'attività di malattia nella SM
La perdita dello stato di NEDA è guidata essenzialmente dall'attività alla risonanza	Uno score composto da più variabili può rendere più semplice descrivere l'efficacia dei trattamenti piuttosto che con dei singoli parametri
Non c'è una definizione standardizzata del NEDA e delle diverse componenti	
Limitazioni intrinseche delle singole componenti dello score	
Non vengono presi in considerazione altri parametri demografici e/o clinici e/o radiologici che potrebbero essere predittori di attività di malattia	

Tabella 1. Limiti e punti di forza dello score NEDA-3.

Per quanto riguarda poi il dato relativo alla progressione di disabilità (misurata con la scala EDSS), come descritto già sopra, i limiti sono evidenti e legati ad una misura non specifica del fenomeno disabilità visto nella sua globalità. L'EDSS considera poco o nulla la disabilità derivata dal coinvolgimento degli arti superiori; inoltre sintomi estremamente invalidanti come la fatica (sia fisica che cognitiva) risultano poco o nulla considerati nel determinare il punteggio finale di disabilità.

In conclusione, le diverse componenti dello *score* NEDA-3 non sono ben bilanciate tra di loro; ad esempio si pone sullo stesso livello la presenza di una nuova lesione alla RM e una ricaduta clinica, anche se invalidante o con reliquati.

Pertanto, nel nuovo scenario della SM, si impone la necessità di uno *score* che valuti i parametri di attività di malattia, pesandoli sia da un punto di vista qualitativo (ad esempio tipo di ricaduta, lesioni midollari) che quantitativo (ad esempio, numero ricadute in uno specifico arco tempo-

rale, multiple lesioni sintomatiche alla RMN, etc.) e che ponga l'accento su ben definiti *milestones* di progressione della disabilità, permettendo di predire con maggiore precisione possibile, il decorso di malattia a lungo termine dei pazienti con scarsa risposta alla terapia ■

## Bibliografia

1. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2018 Jan 11;378(2):169-180.
2. University of California, San Francisco MS-EPIC Team: Cree BA, Gourraud PA, Oksenberg JR, et al. Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Ann Neurol*. 2016;80(4):499-510.
3. Fenu G, Loreface L, Frau F, et al. Induction and escalation therapies in multiple sclerosis. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*. 2015;14(1):26-34.
4. Giovannoni G, Tomic D, Bright JR, Havrdová E. "No evident disease activity": The use of combined assessments in the management of patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017; 23(9): 1179-1187.



Numero Verde  
**800-44.44.22**

Il Servizio è attivo dal lunedì al venerdì dalle 08:00 alle 18:00  
Esclusivamente per assistenza tecnica



**REBINFO.IT**  
ogni giorno,  
al fianco  
del paziente

Materiale destinato agli Operatori Smittari - IT/NO/NN/0318/0007 - 13/03/2018



Servizi, informazioni utili e consigli pratici per **sostenere** il paziente con Sclerosi Multipla. **Ogni giorno, con un click.**

