

## Efficacia dei farmaci anti-osteoporotici: ruolo del NNT

**Francesco Bertoldo**

Dipartimento di Medicina  
Università di Verona

*Tra le misure di valutazione dell'efficacia dei farmaci, il Number Needed to Treat è ritenuto essere un valido parametro, ma, come ogni calcolo statistico, deve essere considerato con alcune limitazioni, prima tra tutte la non confrontabilità dei dati provenienti da studi clinici diversi*

**T**rasferire i risultati dei trial clinici nel processo decisionale terapeutico è un processo talora difficoltoso, specie quando per una stessa patologia esistono diverse opzioni di trattamento.

Un caso emblematico è quello relativo ai farmaci per la riduzione del rischio di frattura da osteoporosi, come gli amino-bisfosfonati, il raloxifene, il ranelato di stronzio, la teriparatide e il paratormone.

Diversi studi hanno dimostrato per ognuno di essi un impatto significativo nella riduzione del rischio di fratture vertebrali (quanto richiesto dalle agenzie regolatorie per la registrazione del farmaco) e, per alcuni, anche per le fratture non vertebrali e di femore. Ciò mette oggi a disposizione del medico un discreto armamentario terapeutico.

Tuttavia sul piano pratico per il medico, al momento della scelta razionale del farmaco per uno specifico paziente osteoporotico, può essere piuttosto difficile individuare il farmaco che per quel paziente dia migliori possibilità di efficacia rispetto agli altri.

Per questo motivo alcuni Autori hanno tentato di fornire degli elementi che potessero fungere da guida nel momento della prescrizione, ma i risultati di questi studi hanno talvolta sollevato più dubbi che certezze.

Un esempio può essere rappresentato dalla recente pubblicazione di Ringe JD e coll, che ha confrontato i dati ottenuti in alcuni studi registrativi con diversi farmaci per l'osteoporosi, proponendo un confronto di efficacia basato sulle variazioni del rischio assoluto (ARR e

NNT), scegliendo questi parametri assoluti come l'espressione più realistica di efficacia rispetto ai parametri relativi (RR, RRR). Nella *tabella 1* sono riportate le principali misure assolute e relative con cui viene comunemente espressa l'efficacia dei farmaci nei trial clinici. Nella tabella sono anche riportate le formule matematiche che permettono di derivare tali dati al fine di chiarire quali siano gli elementi che influenzano tali misure.

### **NNT e rischio assoluto nella scelta terapeutica e nel confronto tra farmaci**

Secondo alcuni Autori, il Number Needed to Treat, come anche l'ARR, sono valori che meglio esprimono, rispetto all'RRR, il reale beneficio di un trattamento, poiché quest'ultimo, focalizzandosi solo sul rapporto tra le percentuali di pazienti che hanno avuto un evento, non tiene conto

dell'effettiva percentuale di soggetti che ha ottenuto un beneficio rispetto alla popolazione totale considerata (Bucher et al. *BMJ* 1994; 309: 761-4), aspetto che invece è espresso dal NNT (e dall'ARR).

Va in realtà premesso che qualunque misura di efficacia (riduzione del rischio) si voglia utilizzare, non vi sono particolari motivazioni perché una delle misure sia migliore di un'altra, in quanto sono tutte diverse metodiche per esprimere vari aspetti della medesima cosa, cioè la differenza tra due proporzioni. A nostra conoscenza non vi è oggi un gold standard per la scelta di una misura di efficacia (Christiansen PM et al. *Basic Clin Exp Tox* 2006; 99: 12-16).

Nei trial clinici e nelle metanalisi è possibile esprimere l'entità del beneficio di un trattamento fondamentalmente in due modi: in forma relativa (rischio relativo RR o riduzione del rischio relativo RRR) e in forma assoluta (rischio assoluto AR e riduzione del rischio assoluto ARR). Il NNT è un'ulteriore espressione di rischio assoluto. Esso corrisponde al numero medio di pazienti da trattare con un particolare farmaco per ottenere un determinato beneficio confrontato con un placebo o un altro farmaco standard. Esso è semplicemente il reciproco di ARR (1/ARR). Il range di valori del NNT va da 1 ad infinito. Il valore ideale di NNT è 1 in quanto significa che basta trattare un paziente per ottenere il beneficio atteso. Al contrario più elevato è il valore del NNT meno efficace appare l'intervento.

Il NNT presenta alcune peculiarità. Per patologie che coinvolgono ampie fasce di popolazione, piccole

**Tabella 1**

#### **Principali misure di rischio (o efficacia) utilizzate negli studi clinici**

RR = % pazienti con eventi nel gruppo trattato / % pazienti con eventi nel gruppo controllo

RRR = 1 - RR

ARR = % pazienti con eventi nel gruppo controllo - % pazienti con eventi nel gruppo trattato

NNT = 1/ARR

RR: Rischio Relativo  
RRR: Riduzione del Rischio Relativo  
ARR: Riduzione del Rischio Assoluto  
NNT: Number Needed to Treat

differenze numeriche di NNT possono esprimere significative differenze di efficacia. Inoltre il NNT ha l'apparente vantaggio di fornire ai clinici un tangibile strumento per la decisione clinica (scelta di un farmaco) esprimendo un dato concreto di efficacia. Il NNT è facile da ricordare, è sempre un numero assoluto (in quanto non ha senso esprimere frazioni di pazienti) e apparentemente offre un facile strumento per confrontare il beneficio di differenti terapie.

Tuttavia, il problema maggiore della trasposizione del valore di NNT

nella pratica clinica, per esempio per la scelta di un farmaco, è che il valore di NNT a cui si fa riferimento è condizionato dal livello di rischio della popolazione da cui è stato ricavato. Poiché più alto è il rischio di un evento, minore (quindi migliore) è il NNT; pertanto esso non può essere considerato un valore universale e unico per quel dato farmaco, ma cambierà in base alla popolazione a cui si fa riferimento (figura 1). In altri termini noi potremmo utilmente applicare nella scelta di un farmaco un dato NNT solo se il nostro paziente ha un rischio simile a quello

della popolazione studiata. È indispensabile quindi che per un corretto utilizzo del NNT, il medico possa stimare correttamente il rischio del suo paziente per poterlo confrontare con quello della popolazione o di sottopopolazioni presentate nei trial clinici.

Nella pratica clinica non è sempre facile stimare ad esempio il rischio di frattura di un paziente. Per quanto riguarda l'osteoporosi, il recente sviluppo di uno specifico algoritmo come il FRAX e di quello proposto dalla SIOMMMS per l'Italia, il DE-FRA, potrebbe essere di particolare utilità. Una volta stimato il rischio di frattura del nostro paziente, per scegliere in base al NNT dovremo cercare il dato per quel determinato farmaco in studi la cui popolazione riproduca una condizione di rischio simile a quella che dobbiamo affrontare nel nostro paziente. L'esempio riportato nella figura 2 permette di evidenziare alcune differenze di interpretazione dei dati di efficacia utilizzando l'ARR (o NNT) e RRR per un medesimo farmaco studiato in due trial diversi. Il farmaco appunto è il medesimo, ma il livello di rischio delle due popolazioni è molto diverso. Nello studio 1 la popolazione presenta un rischio circa 4 volte più elevato che nella popolazione arruolata nello studio 2. Se paragoniamo l'efficacia del medesimo farmaco ottenuta nei due studi in termini di ARR o NNT il farmaco risulta migliore (di se stesso) nello studio 1 (NNT di 10 contro un NNT di 40) solo per effetto del maggior rischio della popolazione studiata. Diversamente la misura "relativa" di efficacia espressa come RRR risulta sovrapponibile tra i due studi, non risentendo della sensibile differenza di rischio tra le popolazioni.

Ad esempio, in relazione alle fratture vertebrali, la review di Ringe et al. riporta, per risedronato 5 mg/die i dati dello studio VERT-NA. Il NNT ottenuto in questo studio sulla popolazione totale è di 20. Se sempre per risedronato 5 mg/die fossero stati considerati i dati dello studio VERT-MN, in cui i pazienti erano

Figura 1

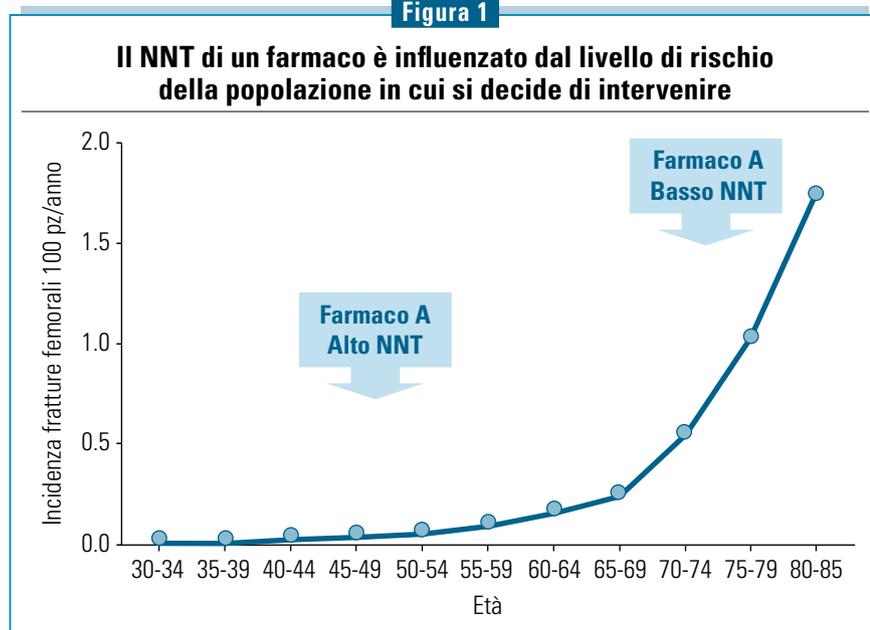
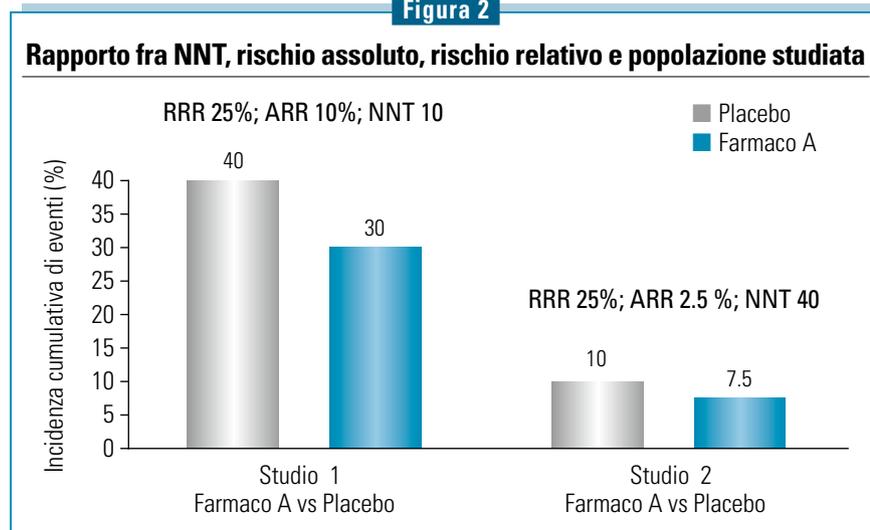


Figura 2



stati arruolati con almeno 2 fratture vertebrali prevalenti (T-score lombare medio: -2.8), il NNT sarebbe stato pari a 9. Lo studio VERT-NA era più esteso (2458 pazienti) e la popolazione studiata presentava globalmente osteoporosi meno severa rispetto al VERT-MN (1226 pazienti) (tabella 2).

Per quanto riguarda le fratture di femore, la review di Ringe et al. ha considerato gli studi FIT, con alendronato, HIP, con risedronato, HORIZON, con zoledronato e TROPOS, con ranelato di stronzio. Per quest'ultimo, analizzando i dati sull'intera popolazione, l'incidenza di fratture di femore è risultata 2.9% con ranelato di stronzio contro 3.4% nel gruppo placebo, con una riduzione non significativa delle fratture femorali e con un NNT di 200.

Tuttavia, nell'analisi pubblicata da Ringe et al, il NNT è stato calcolato sui dati di un sottogruppo ad alto rischio fratturativo (T-score al collo femorale  $\leq -2.5$  se di età  $\geq 74$  anni o se di età compresa fra 70 e 74 anni con un fattore di rischio aggiuntivo per fratture). In questa sottopopolazione, a maggior rischio rispetto alla popolazione totale dello studio, l'incidenza di fratture nel gruppo placebo è stata di 6.4%, vs 4.3% nel gruppo trattato, con un NNT di 48.

Con risedronato 5 mg/die, nello studio HIP, come riportato nel lavoro di

**Tabella 3**  
**NNT nell'osteoporosi postmenopausale con risedronato: fratture non vertebrali**

	NNT
<b>VERT-NA/MN</b>	
1 anno**	30*
3 anni**	22*
<b>HIP</b>	
3 anni	29*

\* Pazienti con bassa densità minerale ossea a livello del femore e  $\geq 1$  frattura vertebrale  
\*\* Analisi post-hoc  
*McClung et al. N Eng J Med 2001; 344: 333-40; Harrington et al. Calcif Tissue Int 2004; 74: 129-35*

Ringe et al, per la popolazione totale dello studio si è registrata un'incidenza di fratture nel gruppo placebo del 3.9% vs. 2.8% del gruppo risedronato, con un NNT di 91. Se si fosse considerata l'efficacia del risedronato nel sottogruppo di pazienti ad alto rischio con almeno una frattura vertebrale prevalente, l'incidenza nel gruppo placebo sarebbe stata di 5.7% vs. 2.3% con risedronato, con un NNT di 29 (tabella 3).

Da questi esempi si possono trarre alcune considerazioni:

- Il dato di efficacia espresso come RR non risente delle differenze di rischio delle popolazioni studiate in diversi studi.
- Il NNT è tanto migliore (più basso) quanto più alto è il rischio della popolazione studiata e viceversa. Quindi dobbiamo considerare questo limite sia nella trasposizione clinica del NNT per un certo farmaco sia nell'utilizzo del NNT per il confronto tra due o più farmaci studiati in trial diversi (non in confronto diretto).

**Utilizzo del NNT per il confronto fra farmaci per la riduzione del rischio di frattura osteoporotica**

La pubblicazione di Ringe et al. confronta in termini di efficacia anti-fratturativa, espressa come NNT, diversi farmaci studiati in trial clinici contro placebo (non ci sono studi di confronto diretto). Gli studi clini-

ci analizzati presentano uno stesso outcome, primario o secondario (fratture vertebrali e/o di femore) e la stessa durata di trattamento (3 anni). Gli studi considerati erano tutti studi registrativi, controllati con placebo, randomizzati, in doppio cieco, di fase III. Dal confronto dei dati relativi alla riduzione del rischio di fratture vertebrali è emerso che il ranelato di stronzio presenta il NNT più basso, pari a 9 (quindi il più favorevole), mentre per gli altri trattamenti per l'osteoporosi, per quanto efficaci, sono stati riportati valori di NNT compresi fra 14 e 21.

Anche in questo caso vale quanto detto per il singolo farmaco studiato in condizioni diverse e valutato con NNT, ovvero che il confronto di efficacia tra farmaci utilizzando il NNT ottenuto in popolazioni con diversi profili di rischio non è formalmente corretto e rischia di far trarre conclusioni ingannevoli.

Per quel che riguarda la prevenzione delle fratture vertebrali, tutti gli studi inclusi nell'analisi di Ringe hanno preso in considerazione pazienti con almeno una frattura vertebrale prevalente (studio FIT, con alendronato, BONE, con ibandronato, HORIZON, con zoledronato, MORE, con raloxifene, VERT-NA, con risedronato, SOTI, con ranelato di stronzio e lo studio di Neer et al, con teriparatide), ma l'intervallo di età delle pazienti, i valori di T-score in fase di reclutamento, il livello globale di rischio di fratture delle partecipanti, erano essenzialmente difforni.

Per esempio lo studio FIT aveva considerato donne di età compresa fra 55 e 81 anni con un T-score del collo del femore  $< -2.1$ , lo studio BONE aveva reclutato donne di età compresa fra 55 e 80 anni con T-score, a livello lombare, compreso fra -2.0 e -5.0; nello studio HORIZON le pazienti avevano un'età più elevata (65-89 anni), con criteri d'inclusione più complessi: T-score del collo del femore  $\leq -2.5$  con o senza evidenza di frattura vertebrale o un T-score  $\leq -1.5$  con evidenza radiologica di almeno due lievi fratture vertebrali o alme-

**Tabella 2**

**Efficacia di risedronato 5 mg sulle fratture vertebrali morfometriche e cliniche nell'osteoporosi postmenopausale espressa come NNT nello studio VERT-MN**

Tipo di frattura	NNT
<b>Morfometrica</b>	
1 anno	14 (studio VERT-MN)
3 anni	9 (studio VERT-MN)
<b>Clinica</b>	
1 anno	91* (VERT-NA/MN)

\*Analisi post-hoc

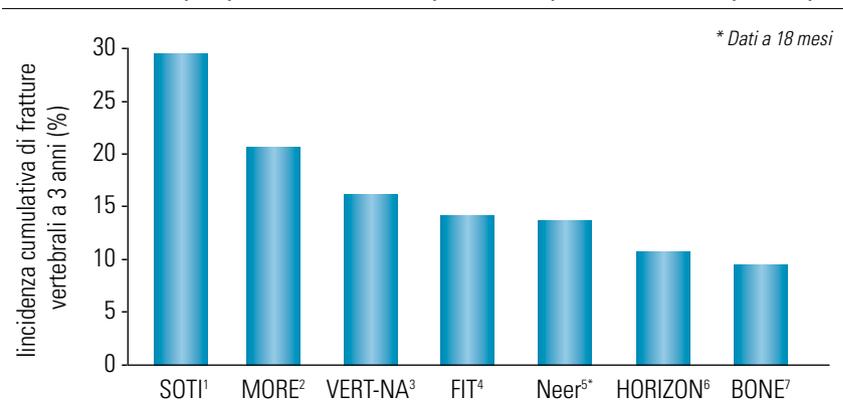
*Reginster et al. Osteoporos Int 2000; 11: 83-91; Roux et al. Curr Med Res Opin 2004; 20: 433-9*

no una frattura vertebrale moderata. Nello studio MORE, il criterio di inclusione riguardava la presenza di almeno una frattura vertebrale. Degli studi con risedronato è stato inserito il VERT-NA, che aveva incluso pazienti con età  $\leq 85$  anni, con almeno due fratture vertebrali identificate radiograficamente o una frattura vertebrale e basso T-score lombare ( $\leq -2$ ). Infine sono stati considerati il SOTI, con ranelato di stronzio (T-score  $\leq -2$ ; T-score del collo del femore medio: -2.8, T-score lombare medio: -3.5) e lo studio di Neer et al. con teriparatide, che però ha avuto una durata di soli 18 mesi. Queste differenze si concretizzano in un profilo di rischio delle popolazioni studiate con i vari farmaci notevolmente eterogeneo, come si può ben notare nella figura 3, in cui viene riportata l'incidenza cumulativa di fratture vertebrali a 3 anni (a 18 mesi per teriparatide). Ricordando come questo influenzi in maniera inversa il NNT è chiaro che un confronto di efficacia tra farmaci su questa base sia quanto meno confondente.

### Considerazioni conclusive

Il calcolo del NNT è una valida misura per ottenere informazioni sulla riduzione del rischio assoluto associato a un determinato trattamento, ma come ogni strumento di natura statistica deve essere considerato con una certa cautela. Si tratta infatti di un valore che fornisce un chiaro messaggio di efficacia, ma strettamente legato al disegno dello studio ed in particolare alla popolazione studiata. Non può quindi essere esteso a qualunque condizione o confrontato con il NNT ottenuto con una popolazione caratterizzata da un profilo di rischio diverso. Anche considerando i risultati ottenuti con lo stesso farmaco in studi diversi utilizzando il NNT si ottengono profili di efficacia completamente differenti, come nell'esempio citato per il risedronato studiato nel VERT-NA e nel VERT-MN. Si può arrivare al paradosso che il medesimo farmaco pos-

**Figura 3**  
**Incidenza cumulativa di fratture vertebrali nel gruppo placebo dei RCT con ranelato (SOTI), raloxifene (MORE), risedronato (VERT-NA), alendronato (FIT), ac. zoledronico (HORIZON) e ibandronato (BONE)**



<sup>1</sup>Meunier PJ et al NEJM 2004; 350: 459-68; <sup>2</sup>Ettinger B et al JAMA 1999; 282: 637-45; <sup>3</sup>Harris ST et al JAMA 1999; 282: 1344-52; <sup>4</sup>Black DM et al Lancet 1996; 348: 1535-41; <sup>5</sup>Neer RM et al NEJM 2001; 344: 1434-41; <sup>6</sup>Black DM et al NEJM 2007; 356: 1809-22; <sup>7</sup>Chesnut et al J Bone Miner Res 2004; 19: 1241-9.

sa risultare più efficace di se stesso. Probabilmente l'atteggiamento più indicato nella scelta di una terapia, soprattutto quando manchino studi di confronto diretto tra farmaci, dovrebbe essere quello di riferirsi alle evidenze disponibili, scegliendo la

terapia sulla base delle caratteristiche cliniche del singolo paziente e dell'esistenza di studi in grado di dare risposte, in termini di efficacia/sicurezza, nella popolazione che più si avvicina alle caratteristiche del paziente in esame.

### BIBLIOGRAFIA

- Black et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996; 348: 1535-41.
- Black et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 1809-88.
- Bucher et al. Influence of method of reporting study results on decision of physicians to prescribe drugs to lower cholesterol concentration. *BMJ* 1994; 309: 761-4.
- Chesnut et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1241-9.
- Christiansen, Kristiansen. Number Needed to Treat (NNT)-Needs Treatment with Care. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006; 99: 12-6.
- Ettinger et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999; 282: 637-45.
- Harrington et al. Risedronate rapidly reduces the risk for nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004; 74: 129-35.
- Harris et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999; 282: 1344-52
- McClung et al. Bisphosphonates in osteoporosis: recent clinical experience. *Expert Opin Pharmacother* 2000; 1: 225-38.
- McClung et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001; 344: 333-40.
- Meunier et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 459-68.
- Neer et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1434-41.
- Reginster et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 2000; 11: 83-91.
- Reginster et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2816-22.
- Ringe et al. Absolute risk reduction in osteoporosis: assessing treatment efficacy by number needed to treat. *Rheumatol Int* 2010; 30: 863-9.
- Roux et al. Efficacy of risedronate on clinical vertebral fractures within six months. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 433-9.
- Watts NB, et al. Risedronate prevents new vertebral fractures in postmenopausal women at high risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 542-9.