

Mariarosanna De Fina, Janette Monzillo, Francesca Scicchitano, Valeria Sgarbi, Antonio Consiglio, Daniela Scala
Area SIFO Informazione Scientifica, Counselling e Farmacia Narrativa

Sclerosi multipla: vecchie e nuove terapie per il controllo della progressione della disabilità

INTRODUZIONE

La sclerosi multipla (SM), una delle condizioni neurologiche più diffuse e invalidanti nel mondo, è una malattia infiammatoria cronica immuno-mediata, che provoca neurodegenerazione diffusa, caratterizzata dalla formazione di placche demielinizzanti focali nella sostanza bianca e grigia del Sistema Nervoso Centrale (SNC).^{1,2}

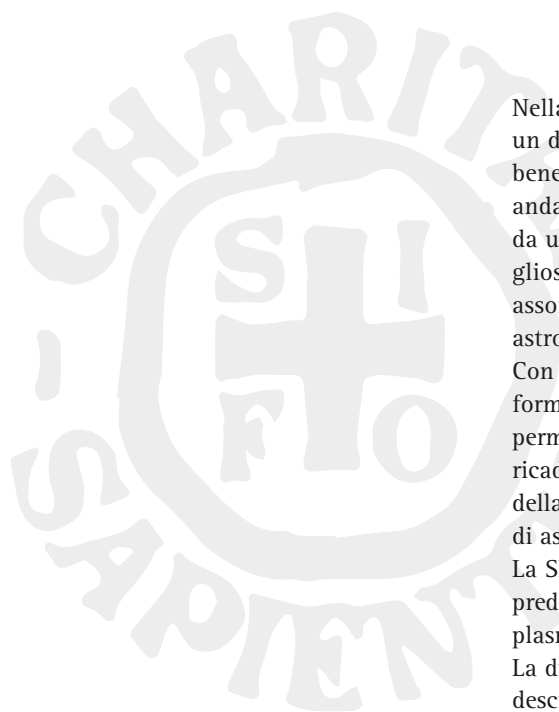
Nel mondo 2,5-3 milioni di persone sono affette da sclerosi multipla, di cui circa 600.000 in Europa e 60.000 in Italia (1 ogni 1000 abitanti).³

La SM è considerata una patologia multifattoriale, scatenata da una complessa interazione tra fattori genetici e ambientali. Secondo questa ipotesi, nelle persone predisposte geneticamente, l'esposizione ad alcuni agenti ambientali (clima temperato, latitudine, origine caucasica, agenti tossici, livelli bassi di vitamina D) e l'esposizione ad agenti infettivi (virus, in particolare il virus di Epstein-Barr, batteri), soprattutto nei primi anni di vita, indurrebbe una risposta immunitaria anomala diretta contro il sistema nervoso centrale.⁴⁻⁸

La SM è diffusa in tutto il mondo, ma la sua distribuzione a livello globale non è uniforme; essa è infatti più diffusa nelle zone lontane dall'Equatore, in particolare in Nord Europa, Canada, Stati Uniti, Nuova Zelanda e Australia. L'Italia è considerata un'area ad alto rischio per la SM rispetto agli altri Paesi europei, con una prevalenza di 113 casi ogni 100 mila abitanti. È stato stimato che le persone con SM in Italia siano 68.000-75.000, per un totale di 1800-2000 nuovi casi ogni anno. In Sardegna, in particolare, il tasso d'incidenza della SM è di gran lunga superiore alla media nazionale. Secondo uno studio recente dell'Associazione Italiana Sclerosi Multipla (AISM), il numero totale di persone con SM in Italia è superiore a 118.000, con una prevalenza media stimata di 176 casi ogni 100 mila abitanti nell'Italia continentale e in Sicilia, e di 299 casi ogni 100 mila abitanti in Sardegna. Non ci sono evidenze di un gradiente latitudinale.⁹

Nel 2020 la Federazione Internazionale Sclerosi Multipla (MSIF) ha pubblicato la terza edizione dell'Atlante (Atlas) della SM, la più vasta indagine mondiale della Sclerosi Multipla, i cui dati dimostrano che le donne hanno una probabilità due volte più alta di soffrire di SM rispetto agli uomini (69% donne rispetto al 31% uomini). Le ragioni di tali differenze di genere sono ancora sconosciute, ma è probabile che siano coinvolti diversi fattori, come le differenze ormonali e genetiche, nonché le diverse esposizioni sociali, di stile di vita e ambientali tra i sessi. In genere, la SM viene diagnosticata nelle persone di età compresa tra 20 e 30 anni, ma può verificarsi a qualsiasi età. L'età media di esordio della malattia è di 32 anni, mentre alcuni casi a esordio pediatrico sono stati registrati dall'Atlas 2020 in almeno 20 nazioni.¹⁰

L'infiammazione del SNC rappresenta la causa principale del danno nella SM, e l'esordio dei sintomi è solitamente improvviso: più comunemente si manifesta come perdita unilaterale della vista, perdita sensoriale, debolezza motoria e muscolare o atassia.⁶



Nella maggior parte dei casi (85%) e soprattutto nella fase iniziale, la SM mostra un decorso recidivante-remittente (SM-RR) in cui il paziente alterna periodi di benessere a ricadute cliniche che insorgono in maniera acuta e che possono andare incontro a remissione parziale o completa. La patologia è caratterizzata da un'importante demielinizzazione e da un grado variabile di perdita assonale e gliosi reattiva. I pazienti in genere presentano placche infiammatorie focali con assoni demielinizzati, un numero ridotto di oligodendrociti, proliferazione degli astrociti con successiva gliosi.

Con il tempo, nella maggior parte dei casi (30-50%) la SM-RR evolve in una forma secondariamente progressiva (SM-SP), la quale comporta una disabilità permanente ed è caratterizzata da una progressione graduale anche in assenza di ricadute tipiche di questa patologia. In questo caso, predomina un'atrofia diffusa della sostanza grigia e bianca, perdita di oligodendrociti, distruzione preferenziale di assoni di piccolo calibro, gliosi astrocitica e demielinizzazione.

La SM è considerata una malattia autoimmune mediata dai linfociti T, con una predominanza di cellule CD8 + rispetto ad altri sottogruppi di cellule T, cellule B o plasmacellule.⁶

La diagnosi di SM si è continuamente evoluta nel tempo fin dalla sua prima descrizione nel 1868 da parte di Jean Martin Charcot. Da questa iniziale descrizione, i criteri diagnostici sono stati influenzati dalla crescente disponibilità di nuove indagini paracliniche di supporto, inclusi i potenziali evocati visivi e sensitivi, le bande oligoclonali liquorali e dai progressi nell'imaging di risonanza magnetica (MRI).

Attualmente, la diagnosi di SM dipende in gran parte dai risultati dell'esame MRI: utilizzando il gadolinio come mezzo di contrasto per evidenziare le placche attive, la risonanza magnetica consente di rilevare le placche nelle quali è in corso il processo di distruzione della mielina, con conseguente aumento della permeabilità della barriera emato-encefalica (BEE), oltre a quelle non associate a sintomi neurologici al momento della valutazione. Anche l'analisi del liquido cerebrospinale e i livelli di immunoglobuline sono utili in fase di diagnosi.¹¹

I criteri di Mc Donald, dal nome del neurologo inglese che li ha definiti per la prima volta nel 2001, stabiliscono che, per una corretta diagnosi di SM, deve essere dimostrata la presenza di lesioni caratteristiche della malattia in almeno due aree distinte del sistema nervoso centrale (disseminazione spaziale) e la comparsa delle lesioni deve avvenire in tempi successivi (disseminazione temporale).

I criteri di McDonald rappresentano i parametri diagnostici che, per mezzo della RM, permettono di diagnosticare con elevata probabilità la SM nei mesi successivi all'esordio del primo disturbo neurologico.¹²

Sono state individuate cinque forme di SM, ciascuna con un proprio decorso clinico e caratteristiche specifiche:

- CIS: sindrome clinicamente isolata
- SM-RR: SM recidivante-remittente,
- SM-SP: SM secondariamente progressiva,
- SM-PP: SM progressiva primaria,
- SM-PR: SM progressiva recidivante.^{7,11}

TERAPIA NELL'ADULTO

Ad ogni persona con SM deve essere assicurato un trattamento personalizzato, in tempi brevi, che tenga conto delle più aggiornate Linee Guida (LG) condivise

a livello internazionale. È possibile distinguere tre campi di applicazione per il trattamento farmacologico della SM:

- le terapie con immunomodulanti o immunosoppressori;
- le terapie per il trattamento delle recidive;
- le terapie sintomatiche.

La cura della SM nelle sue diverse forme non prevede una terapia che consiste nella risoluzione della patologia, bensì una terapia farmacologica che ne rallenti la progressione e ne prevenga le recidive (Tabella I).

Tabella I. Terapie farmacologiche approvate per la SM

Molecola	Meccanismo d'azione	Indicazione	Via di somministrazione	Reazioni avverse
Alemtuzumab	Non completamente compreso; Si lega ai CD52, può indurre immunomodulazione attraverso la deplezione e la ripopolazione dei linfociti.	SM-RR con malattia attiva e inadeguata risposta agli ultimi 2 trattamenti con terapie Disease Modifying Therapies, DMTs), o SM-SP	EV	Condizione autoimmune o immuno-mediata, infezioni, reazioni nel sito di infusione, infarto del miocardio, carcinomi. Controindicato nei pazienti che abbiano presentato ipersensibilità ad alemtuzumab, pazienti con HIV, infezione da tubercolosi (TB) attiva o latente, infezioni gravi, o in pazienti in trattamento con terapia antineoplastica in corso.
Cladribina	Antimetabolita analogo delle purine, mima l'adenosina e inibisce l'enzima adenosina deaminasi. Inibisce, inoltre, la proliferazione linfocitaria.	Monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con SM-RR o SM-SP	OS	Linfopenia, infezioni (Herpes Zoster, TB o riattivazione di TB latente), carcinoma, teratogenicità, alopecia.
Daclizumab (ritirato dal commercio nel 2018)	Anticorpo monoclonale che si lega al recettore dell'interleuchina 2 (IL-2).	SM-RR	SC	Eruzione cutanea, alanina aminotransferasi (ALT) aumentata, depressione, nasofaringite, infezione delle vie respiratorie superiori, influenza, dolore orofaringeo e linfadenopatia.
Dimetil fumarato	Non completamente noto, attiva la cascata del <i>nuclear factor erythroid 2-related factor 2</i> (Nrf2), che determina la risposta cellulare allo stress ossidativo.	SM-RR, SM-SP, CIS	OS	Riduzione della conta linfocitaria.
Fingolimod	Modulatore del recettore sfingosina 1 fosfato (S1-P).	SM-RR, SM-SP, CIS Generalmente raccomandato nei pazienti che hanno risposto inadeguatamente ad una o più terapie per la SM.	OS	Leuconecfalopatia Multifocale Progressiva (PML), carcinoma cutaneo, infezioni (varicella - VZV), infarto del miocardio. Controindicato in pazienti con ipersensibilità al fingolimod.
Glatiramer Acetato	Polipeptide sintetico. Meccanismo d'azione sconosciuto. Potrebbe agire attraverso l'induzione di T-helper.	SM-RR, SM-SP, CIS	SC	Infezioni, influenza, ansia, depressione, cefalea, vasodilatazione, dispnea, nausea, eruzione cutanea.
Interferon-beta-1a	Non completamente noto.	SM-RR, SM-SP con recidive e pazienti con un'unica risonanza magnetica	IM SC	Insufficienza epatica, microangiopatia trombotica, disturbi ematologici.

segue

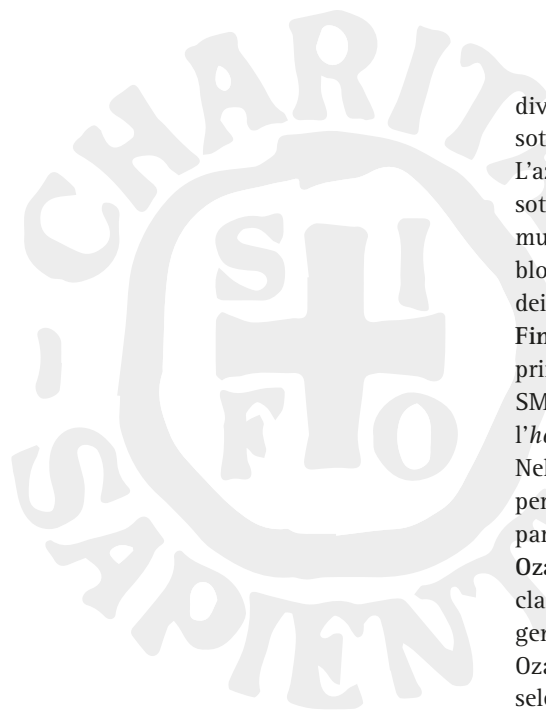
segue Tabella I. Terapie farmacologiche approvate per la SM

Molecola	Meccanismo d'azione	Indicazione	Via di somministrazione	Reazioni avverse
Interferone beta-1b	Non completamente noto.	SM-RR, SM-SP, CIS	SC	Sintomi simil-influenzali (febbre, brividi, dolore alle articolazioni, malessere generale, sudorazione, cefalea o dolore ai muscoli).
Peginterferone beta-1a	Non completamente noto.	SM-RR, SM-SP, CIS	SC	Cefalea, nausea, vomito, alopecia, mialgia, artralgia, eritema nel sito d'iniezione.
Mitoxantrone	Antibiotico citotossico.	SM-RR, SM-SP	EV	Nausea, vomito, amenorrea, alterazioni del ciclo mestruale, prurito, orticaria, confusione mentale.
Natalizumab	Lega la subunità 4- α dell'integrina umana, blocca l'interazione di 4- α -1- β con il <i>vascular cell adhesion molecule 1</i> (VCAM-1), nonché l'interazione tra 4- α -7- β con MadCAM-1.	SM-RR, CIS, SM-SP; generalmente raccomandato nei pazienti con SM che abbiano avuto una risposta insufficiente o inadeguata ad altre terapie per la SM	EV	PML, Herpes Controindicato in pazienti che abbiano PML o con rischio di PML.
Ocrelizumab	Anticorpo monoclonale anti CD-20 (proteina espressa sulle cellule dei linfociti B) che ne determina la deplezione.	SM-RR, CIS, SM-PP (unico approvato per le forme primariamente progressive)	EV	Reazioni a livello del sito infusionale, Infezioni (Herpes, tratto respiratorio).
Ozanimod	Modulatore del recettore S1-P.	SM-RR	OS	Riduzione transitoria della frequenza cardiaca; aumento di aminotransferasi; aumentata suscettibilità alle infezioni; riduzione della conta leucocitaria (43-47% rispetto al baseline).
Ponesimod	Modulatore del recettore S1-P.	SM-RR, CIS, SM-SP	OS	Infezioni del tratto respiratorio superiore, aumento transaminasi, ipertensione.
Siponimod	Modulatore del recettore S1-P	SM-RR, CIS, SM-SP	OS	Infezioni, cefalea, capogiri, crisi convulsiva, tremore, edema maculare, bradicardia, ipertensione, nausea, diarrea, aumento dei valori nei test di funzionalità epatica.
Teriflunomide	Non completamente noto.	SM-RR	OS	Epatotossicità e rischio teratogeno. Controindicato nei pazienti trattati con leflunomide, donne in stato di gravidanza o donne in età fertile. Gravi infezioni. Anemia, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia.

EV- Endovenoso; IM - Intramuscolare; OS- Orale; SC- Sottocutanea.

FOCUS SUI MODULATORI SFINGOSINA-1-FOSFATO (S1-P)

I modulatori del recettore della sfingosina 1-fosfato (S1-PR) rappresentano una classe di farmaci orali con un meccanismo d'azione unico. Questi farmaci sono analoghi a piccole molecole della sfingosina 1-fosfato, un mediatore lipidico pleiotropico derivato dalla ceramide, coinvolto in diverse funzioni cellulari, come la proliferazione, la migrazione, il riarrangiamento del citoscheletro, l'adesione e l'infiammazione. Interagendo con S1-PR, l'analogo S1-P evoca diversi effetti in



diversi tessuti e organi. S1-PR è un recettore accoppiato a proteine G con cinque sottotipi (S1-PR1-5) che sono espressi in più organi e sistemi.

L'azione terapeutica primaria dei modulatori S1-PR è dovuta all'inibizione del sottotipo 1 S1-PR localizzato su linfociti, cellule neurali, cellule endoteliali, cellule muscolari lisce, miociti atriali e linfonodi atrioventricolari (AV). La sua inibizione blocca l'uscita dei linfociti dai linfonodi e dal timo, determinando una riduzione dei linfociti circolanti e quindi l'infiltrazione delle cellule infiammatorie nel SNC. **Fingolimod** (chiamato anche FTY720, nome commerciale Gilenya®) è stato il primo farmaco immunosoppressore, approvato nel 2010 per il trattamento della SM-RR, ad indurre il sequestro dei linfociti maturi circolanti e accelerando l'*homing* linfocitario.

Nel Marzo 2020, la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato Ozanimod per il trattamento di SM-RR, SM-SP e CIS. L'approvazione e la rinegoziazione da parte di AIFA arriva in Italia solo nell'Agosto 2021.

Ozanimod è un modulatore di S1-PR. A differenza dei primi farmaci della sua classe, Ozanimod è attualmente l'unico modulatore S1-PR che non richiede test genetici od osservazione della prima dose.

Ozanimod è un agente orale che modifica il decorso della malattia modulando selettivamente l'attività del recettore S1-P1 e del recettore S1-P5. S1-P è fosforilato dalla sfingosina chinasi 1 o 2 per diventare un fosfolipide attivo. Una volta attivi, questi fosfolipidi, fortemente concentrati nei globuli rossi, nel cervello, nella milza e negli occhi, regolano numerose funzioni coinvolte nell'immunità, nella frequenza cardiaca, nel tono della muscolatura liscia e nello sviluppo delle cellule endoteliali.

Ozanimod è un farmaco orale che viene assorbito attraverso il tratto gastrointestinale con un picco di concentrazione (Cmax) di 0,244 ng/mL che si verifica da 6 a 8 h dopo la somministrazione.

Ozanimod, in uno studio di Fase I in doppio cieco, randomizzato e controllato versus (vs) placebo, ha mostrato una farmacocinetica lineare con aumenti proporzionali alla dose dell'esposizione e variabilità tra soggetti da bassa a moderata.^{13,14} Uno stato stazionario è stato raggiunto entro 7 giorni. Presenta un alto volume di distribuzione (5590 L), un forte legame con le proteine plasmatiche (>98%) e un lento assorbimento (concentrazioni massime dopo 6-8 h); ciò comporta a una bassa esposizione sistemica, attenuando così la diminuzione della frequenza cardiaca.

Considerata l'assenza di uno studio randomizzato testa a testa tra Ozanimod e Fingolimod, è stato condotto un confronto indiretto utilizzando i dati degli studi clinici cardine dei due farmaci (Tabella II).¹⁵ Lo studio ha mostrato che la prima somministrazione di Ozanimod era associata a un rischio significativamente inferiore di eventi avversi (*Treatment Emergent Adverse Event* - TEAE) rispetto alla somministrazione di Fingolimod. Inoltre, è stato osservato un minor rischio di riduzione della frequenza cardiaca, blocchi atrioventricolari e anomalie della conduzione tra i pazienti trattati con Ozanimod. Dopo uno e due anni di trattamento è stato osservato anche un minor rischio di eventuali TEAE per Ozanimod rispetto a Fingolimod. È stato inoltre osservato che i pazienti trattati con Ozanimod presentavano un rischio inferiore di TEAE che portava all'interruzione. Dopo tre e sei mesi di trattamento non sono state riscontrate differenze statisticamente significative nei tassi annualizzati di ricadute (*Annual Recurring Revenue* - ARR) e nella progressione della disabilità confermata.

Nel complesso, questa analisi comparativa suggerisce un profilo di sicurezza favorevole e un'efficacia simile per Ozanimod rispetto a Fingolimod. In particolare, il *gold standard* utilizzato per confrontare due diversi farmaci include l'esecuzione di prove testa a testa.¹⁵

Tabella II. Principali risultati degli studi RADIANCE e SUNBEAM.

	RADIANCE		SUNBEAM	
Popolazione Target	Pazienti con RRMS		Pazienti con RRMS	
Durata dello studio	24 mesi		12 mesi	
Numero di partecipanti	1320		1346	
	Ozanimod 1mg	IFN beta-1a 30mg	Ozanimod 1mg	IFN beta-1a 30mg
ADR	324 (74.7%)	365 (83.0%)	268 (59.8%)	336 (75.5%)
ADR Gravi	28 (6.5%)	28 (6.4%)	13 (2.9%)	11 (2.5%)
Numero di nuove lesioni	2.09 (al 24° mese)	3.18 (al 24° mese)	2.14 (al 12° mese)	2.84 (al 12° mese)
Numero di lesioni GdE	0.20 (al 24° mese)	0.37 (al 24° mese)	0.29 (al 12° mese)	0.43 (al 12° mese)

Ponesimod è un modulatore selettivo del recettore S1-P presente sulla superficie dei linfociti che vengono sequestrati nei linfonodi, e che quindi non possono raggiungere il sistema nervoso centrale.

L'iter di approvazione è stato il seguente: nel Marzo 2021 la FDA approva il farmaco per il trattamento delle forme recidivanti, compresa la forma clinicamente isolata, la forma recidivante-remittente e la forma secondariamente progressiva attiva; nello stesso mese, l' Agenzia Europea del Farmaco tramite il *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) ha espresso parere favorevole per il trattamento di pazienti adulti con forme recidivanti di sclerosi multipla e con malattia attiva definita sulla base di caratteristiche cliniche o radiologiche. Successivamente, nel Maggio 2021, anche la Commissione Europea ha approvato il farmaco (nome commerciale Ponvory®) per il trattamento di forme di sclerosi multipla recidivanti con malattia attiva definita sulla base di caratteristiche cliniche o radiologiche. Bisogna attendere Settembre 2021 affinché l'AIFA, con determina del 2 Settembre pubblicata su Gazzetta Ufficiale n.219 del 13 Settembre, autorizzi il farmaco inserendolo momentaneamente in classe C(nn), dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità, la quale risulta in attesa di riconoscimento da parte di AIFA.

Siponimod è un modulatore selettivo dei sottotipi uno e cinque del recettore della sfingosina-1-fosfato (S1-P1 e S1-P5). Si lega al sub-recettore S1-P1 sui linfociti, impedendo loro di penetrare nel SNC. Si ritiene che questo contribuisca a determinare gli effetti anti-infiammatori di Siponimod.

Per le sue caratteristiche chimico-fisiche, esso penetra anche nel SNC, ove si lega al sub-recettore S1-P5 su oligodendrociti e astrociti. Può così modulare l'attività delle cellule dannose e ridurre la perdita di funzionalità neurologica associata alla SM-SP.

L'avvio del trattamento è facilitato dalla specificità dei recettori e dalle proprietà farmacocinetiche di Siponimod, che viene eliminato più rapidamente rispetto ai modulatori di S1-P di prima generazione. Ciò migliora al contempo sia il profilo di sicurezza sia la praticità di utilizzo della molecola.^{16,17}

Prima di iniziare il trattamento, è necessario determinare il genotipo di CYP2C9 dei pazienti, con lo scopo di stabilire il loro stato di metabolizzatore per tale isoforma enzimatica. Nei pazienti con un genotipo CYP2C9*3*3, Siponimod non deve essere utilizzato.

ANTICORPI MONOCLONALI NELLA SM

Ocrelizumab. Anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato anti-CD20, si lega selettivamente alle cellule B esprimenti il CD20.

Oltre ad essere indicato per il trattamento di pazienti adulti con forme recidivanti di sclerosi multipla con malattia attiva definita in base alle caratteristiche cliniche o radiologiche, è attualmente l'unico trattamento autorizzato per il trattamento di pazienti adulti affetti da sclerosi multipla primariamente progressiva in fase precoce in termini di durata della malattia e livello di disabilità, e con caratteristiche radiologiche tipiche di attività infiammatoria, così come indicato nell'autorizzazione dell'Agenzia Europea del Farmaco.

L'efficacia e la sicurezza di Ocrelizumab sono state valutate in studi clinici multicentrici internazionali sia in pazienti con SMRR¹⁸ che in pazienti con SMR.¹⁹

In particolare, gli studi OPERA I e OPERA II, in doppio cieco, con controllo attivo (IFNβ-1a 44 mcg sc) hanno evidenziato come dopo 24 settimane il numero di lesioni attive alla risonanza magnetica era diminuito del 89% nel gruppo a dosaggio di farmaco più basso (200 mg) e del 96% nel gruppo a dosaggio più elevato (600 mg) rispetto al gruppo con placebo.¹⁹ Nello studio ORATORIO, invece, è stata valutata l'efficacia e la sicurezza di Ocrelizumab in pazienti con SMPP con attività di malattia, evidenziata tramite *neuroimaging*. Alla 12ma settimana Ocrelizumab riduceva il rischio di progressione della disabilità del 24% vs placebo e alla 24ma settimana del 25% vs placebo.²⁰

Ocrelizumab rappresenta una terapia caratterizzata da elevata efficacia in termini di ARR, progressione di disabilità e criteri di *neuroimaging* e da un basso impatto in termini di effetti collaterali, elemento che lo colloca in una posizione nuova nel panorama dei DMARDs. La somministrazione semestrale endovenosa rappresenta un importante elemento in grado di favorire l'aderenza alla terapia. Elemento innovativo è l'indicazione per le forme SMPP che mostrino attività di malattia al *neuroimaging*, categoria di pazienti in passato non trattata.²¹

CANNABINOIDI E SCLEROSI MULTIPLA NELLA TERAPIA SINTOMATICA: TRATTAMENTO DELLA SPASTICITÀ GRAVE

Il 30 Aprile 2013 in Italia è stato approvato Sativex®, il primo farmaco a base di endocannabinoidi, per il trattamento della spasticità muscolare causata dalla sclerosi multipla.

Sativex® è uno spray per uso orale, formulato con due estratti naturali derivati dalla pianta della cannabis: il delta-9-tetraidrocannabinolo (THC) e il cannabidiolo (CBD). Il meccanismo esatto con cui i cannabinoidi agiscono non è completamente chiarito, ma la scoperta del sistema degli endocannabinoidi, sistema naturale presente nell'uomo, ha fornito alcune indicazioni in più. I principi attivi di Sativex esercitano i loro effetti sul recettore cannabinoidale CB1 e sul recettore CB2. Si ritiene che i recettori CB1 possano esercitare i loro effetti a livello centrale, mentre i recettori CB2 sulle cellule del sistema immunitario. Quando un endocannabinoide si lega ad un recettore cannabinoidale provoca una riduzione del rilascio di segnali tra le cellule, e i risultati sono rappresentati, ad esempio, da una riduzione delle contrazioni muscolari. I principi attivi di Sativex, i cannabinoidi THC e CBD, interagiscono con i recettori cannabinoidi umani CB1 e CB2 provocando un effetto benefico sulle vie motorie e del dolore, nello specifico migliorando la spasticità nella SM senza causare debolezza muscolare. Il dolore e la frequenza degli spasmi associati alla spasticità pertanto migliorano, insieme ad altri sintomi ad essi correlati, come disturbi del sonno e problemi alla vescica.²²

PRESCRIZIONE A CARICO DEL SISTEMA SANITARIO NAZIONALE

Nota 65 e farmaci disease modifying di prima linea

La prescrizione a carico del SSN, da parte di Centri specializzati, Universitari e delle Aziende Sanitarie, secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:

- per i pazienti con Sclerosi Multipla recidivante-remittente (SM-RR) definita secondo i criteri di McDonald rivisti nel 2010 per la diagnosi di sclerosi multipla (Polman 2011): Glatiramer acetato, Interferone β -1a ricombinante, Interferone β -1b ricombinante, Teriflunomide, Dimetilfumarato, Peginterferone beta-1a.

Uso off label

La normativa a cui si deve fare riferimento è la legge 648 del 23 Dicembre 1996, che prevede che il medico curante possa prescrivere un uso diverso dei farmaci in commercio, **qualora non esistano alternative terapeutiche valide** e in presenza di **sufficienti e riconosciute prove scientifiche** sul diverso impiego. Per la sclerosi multipla rientrano nell'utilizzo off-label i seguenti farmaci: Aziatropina, Ciclofosfamide (Endoxan®), Methotrexate, Rituximab (Mabthera®, Truxima®, Rixathon®). Natalizumab è prescritto ai sensi della legge 648/96 con compilazione del Registro AIFA negli adolescenti di età compresa fra i dodici e i diciotto anni per il trattamento della SM-RR grave ad evoluzione rapida, definita da due o più recidive disabilitanti in un anno, e con 1 o più lesioni captanti gadolinio alla MRI cerebrale, o con un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente risonanza magnetica effettuata di recente, nei quali l'uso di Fingolimod non sia stato tollerato o sia controindicato (GU Serie Generale n.322 del 30-12-2020).

Farmaci disease modifying di seconda linea e prescrivibilità secondo i criteri AIFA

La prescrivibilità dei farmaci *Disease Modifying* per la SM per linee di trattamento successive alla prima è correlata alla compilazione della scheda cartacea AIFA, il cui ultimo aggiornamento è stato pubblicato in Gazzetta Ufficiale nel Settembre 2021 (GU n.213 del 6.09.2021) (Tabella III).

Tabella III. Allegato I – Scheda cartacea prescrizione farmaci Disease Modifying per la SM per linee di trattamento successive alla prima seconda i criteri AIFA (GU n.213 del 6.09.2021).

alemtuzumab	cladribina	fingolimod	natalizumab	ocrelizumab	ozanimod	siponimod
Indicazioni terapeutiche autorizzate: Alemtuzumab è indicato come singola terapia modificante la malattia in adulti con sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR) altamente attiva per i seguenti gruppi di pazienti: Pazienti con malattia altamente attiva nonostante un ciclo completo e adeguato di trattamento con almeno una terapia modificante la malattia (DMT) o Pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente severa in rapida evoluzione, definita da 2 o più recidive disabilitanti in un anno e con 1 o più lesioni captanti gadolinio alla RM cerebrale o con un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto a una RM precedente recente. Rimborsabilità AIFA: Alemtuzumab è indicato come singola terapia modificante la malattia in adulti con sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR) altamente attiva per i seguenti gruppi di pazienti: pazienti adulti con un'elevata attività della malattia nonostante un ciclo terapeutico completo ed adeguato (normalmente almeno un anno di trattamento) con almeno una terapia disease modifying. I pazienti devono avere avuto almeno 1 recidiva nell'anno precedente mentre erano in terapia, e presentare almeno 9 lesioni iperintense in T2 alla RM cerebrale o almeno 1 lesione captante gadolinio o una lesione T2 nuova o inequivocabilmente aumentata di volume rispetto ad un altro recente esame RM. Un paziente <i>non responder</i> può anche essere definito come un paziente che presenta, rispetto all'anno precedente, un tasso di recidive invariato o aumentato o che presenta recidive gravi (Criterio 1). Oppure Pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente grave ad evoluzione rapida, definita da due o più recidive disabilitanti in un anno, e con 1 o più lesioni captanti gadolinio alla RM cerebrale o con un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM recentemente effettuata (Criterio 2).	Indicazioni terapeutiche autorizzate: Cladribina è indicato per il trattamento di pazienti adulti con sclerosi multipla (SM) recidivante ad elevata attività, definita da caratteristiche cliniche o di diagnostica per immagini. Rimborsabilità AIFA: Sclerosi multipla recidivante remittente con un'elevata attività di malattia nonostante un ciclo terapeutico completo e adeguato con almeno una terapia disease-modifying. Questi pazienti possono essere definiti come coloro che non hanno risposto ad un ciclo terapeutico completo ed adeguato (normalmente almeno un anno di trattamento) con almeno una terapia disease modifying. I pazienti devono avere avuto almeno 1 recidiva nell'anno precedente mentre erano in terapia, e presentare almeno 9 lesioni iperintense in T2 alla RM cerebrale o almeno 1 lesione captante gadolinio o una lesione T2 nuova o inequivocabilmente aumentata di volume rispetto ad un altro recente esame RM. Un paziente <i>non responder</i> può anche essere definito come un paziente che presenta, rispetto all'anno precedente, un tasso di recidive invariato o aumentato o che presenta recidive gravi (Criterio 1). Oppure Sclerosi multipla recidivante-remittente grave ad evoluzione rapida, definita da due o più recidive disabilitanti in un anno, e con 1 o più lesioni captanti gadolinio alla RM cerebrale o con un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM recentemente effettuata. (Criterio 2).	Indicazioni terapeutiche autorizzate: Fingolimod è indicato in monoterapia, come farmaco modificante la malattia, nella sclerosi multipla recidivante-remittente ad elevata attività nei seguenti gruppi di pazienti adulti e di pazienti pediatrici di 10 anni di età e oltre: - Pazienti con malattia ad elevata attività nonostante un ciclo terapeutico completo ed adeguato con almeno una terapia disease modifying (vedere paragrafi 4.4 e 5.1 per le eccezioni e le informazioni sui periodi di washout). - oppure - Pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente severa ad evoluzione rapida, definita da due o più recidive disabilitanti in un anno, e con 1 o più lesioni captanti gadolinio alla RM cerebrale o con un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM effettuata di recente. Rimborsabilità AIFA: Fingolimod è indicato in monoterapia, come farmaco modificante la malattia, nella sclerosi multipla recidivante-remittente ad elevata attività nei seguenti gruppi di pazienti adulti: - Pazienti con un'elevata attività di malattia nonostante il trattamento con almeno una terapia disease modifying (vedere paragrafi 4.4 e 5.1 per le eccezioni e le informazioni sui periodi di washout). Questi pazienti possono essere definiti come coloro che non hanno risposto ad un ciclo terapeutico completo ed adeguato (normalmente almeno un anno di trattamento) con almeno una terapia disease modifying. I pazienti devono avere avuto almeno 1 recidiva nell'anno precedente mentre erano in terapia, e presentare almeno 9 lesioni iperintense in T2 alla RM cerebrale o almeno 1 lesione captante gadolinio o una lesione T2 nuova o inequivocabilmente aumentata di volume rispetto ad un altro recente esame RM. Un paziente <i>non responder</i> può anche essere definito come un paziente che presenta, rispetto all'anno precedente, un tasso di recidive invariato o aumentato o che presenta recidive gravi (Criterio 1). Oppure Pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente grave ad evoluzione rapida, definita da due o più recidive disabilitanti in un anno, e con 1 o più lesioni captanti gadolinio alla RM cerebrale o con un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM recentemente effettuata (Criterio 2).	Indicazioni terapeutiche autorizzate: Natalizumab è indicato come monoterapia disease-modifying negli adulti con sclerosi multipla recidivante-remittente ad elevata attività nei seguenti gruppi di pazienti: Pazienti con un'elevata attività della malattia nonostante un ciclo terapeutico completo e adeguato con almeno una terapia disease-modifying (DMT) (per le eccezioni e le informazioni riguardo ai periodi di washout vedere paragrafi 4.4 e 5.1). oppure Pazienti con sclerosi multipla recidivante remittente grave ad evoluzione rapida, definita da due o più recidive disabilitanti in un anno e con 1 o più lesioni captanti Gadolinio alla RM cerebrale o un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM effettuata di recente. Rimborsabilità AIFA Natalizumab è indicato come monoterapia disease-modifying negli adulti con sclerosi multipla recidivante-remittente ad elevata attività nei seguenti gruppi di pazienti: Pazienti adulti di età uguale o superiore a 18 anni con un'elevata attività della malattia nonostante la terapia con almeno un farmaco disease modifying. Tali pazienti sono definiti come pazienti che hanno fallito nella risposta ad un ciclo terapeutico completo ed adeguato (di solito, almeno un anno di trattamento) con almeno un farmaco disease modifying. I pazienti devono avere avuto almeno 1 recidiva nell'anno precedente mentre erano in terapia e devono presentare almeno 9 lesioni iperintense in T2 alla risonanza magnetica (RM) cerebrale o almeno 1 lesione captante Gadolinio o una lesione T2 nuova o inequivocabilmente aumentata di volume rispetto ad un altro recente esame RM. Un paziente <i>non-responder</i> può anche essere definito come un paziente che presenta, rispetto all'anno precedente, un tasso di recidive invariato o aumentato o che presenta recidive gravi (Criterio 1). Oppure Pazienti adulti di età pari o superiore ai 18 anni con sclerosi multipla recidivante remittente grave ad evoluzione rapida, definita da due o più recidive disabilitanti in un anno e con 1 o più lesioni captanti Gadolinio alla RM cerebrale o un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM effettuata di recente (Criterio 2).	Indicazioni terapeutiche autorizzate: Ocrelizumab è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da forme recidivanti di sclerosi multipla (SMR) con malattia attiva definita in base alle caratteristiche cliniche o radiologiche. Ocrelizumab è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da sclerosi multipla primariamente progressiva (SMPP) in fase precoce in termini di durata della malattia e livello di disabilità, e con caratteristiche radiologiche tipiche di attività infiammatoria. Rimborsabilità AIFA: Indicazione SMR - trattamento dei pazienti adulti di età ≥ 18 anni con SMR con un'elevata attività di malattia nonostante il trattamento con almeno una terapia disease modifying. Questi pazienti possono essere definiti come coloro che non hanno risposto ad un ciclo terapeutico completo ed adeguato (normalmente almeno un anno di trattamento) con almeno una terapia disease modifying. I pazienti devono avere avuto almeno 1 recidiva nell'anno precedente mentre erano in terapia, e presentare almeno 9 lesioni iperintense in T2 alla RM cerebrale o almeno 1 lesione captante gadolinio o una lesione T2 nuova o inequivocabilmente aumentata di volume rispetto ad altro recente esame RM. Un paziente <i>non responder</i> può anche essere definito come un paziente che presenta, rispetto all'anno precedente, un tasso di recidive invariato o aumentato o che presenta recidive gravi (Criterio 1). Oppure - trattamento dei pazienti adulti di età ≥ 18 anni con SMR grave ad evoluzione rapida, definita da 2 o più recidive disabilitanti in un anno, e con 1 o più lesioni captanti gadolinio alla RM cerebrale o con un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM recentemente effettuata (Criterio 2). Indicazione SMPP - trattamento di pazienti adulti affetti da sclerosi multipla primariamente progressiva (SMPP) in fase precoce in termini di durata della malattia e livello di disabilità (in base ai principali criteri di inclusione dello studio registrativo ORATORIO, ossia età compresa tra 18 e 55 anni, punteggio EDSS allo screening compreso tra 3,0 e 5,5, durata della malattia dall'insorgenza di sintomi di SM inferiore a 10 anni nei pazienti con punteggio EDSS allo screening $\leq 5,0$ o inferiore a 15 anni nei pazienti con punteggio EDSS allo screening $> 5,0$), e con caratteristiche radiologiche tipiche di attività infiammatoria (ossia lesioni in T1 captanti Gd e/o lesioni in T2 attive (nuove o in espansione)). Le evidenze alla RM devono essere usate per confermare l'attività infiammatoria in tutti i pazienti.	Indicazioni terapeutiche autorizzate: Ozanimod è indicato per il trattamento di pazienti adulti con sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR) con malattia in fase attiva, come definito da caratteristiche cliniche o di imaging. Rimborsabilità AIFA: Ozanimod è indicato come monoterapia disease-modifying negli adulti con sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR) ad elevata attività nei seguenti gruppi di pazienti: - pazienti adulti di età ≥ 18 anni con SMRR con un'elevata attività di malattia nonostante il trattamento con almeno una terapia disease modifying. Questi pazienti possono essere definiti come coloro che non hanno risposto ad un ciclo terapeutico completo ed adeguato (normalmente almeno un anno di trattamento) con almeno una terapia disease modifying. I pazienti devono avere avuto almeno 1 recidiva nell'anno precedente mentre erano in terapia, e presentare almeno 9 lesioni iperintense in T2 alla RM cerebrale o almeno 1 lesione captante gadolinio o una lesione T2 nuova o inequivocabilmente aumentata di volume rispetto ad altro recente esame RM. Un paziente <i>non responder</i> può anche essere definito come un paziente che presenta, rispetto all'anno precedente, un tasso di recidive invariato o aumentato o che presenta recidive gravi (Criterio 1). Oppure pazienti adulti di età ≥ 18 anni con SMRR grave ad evoluzione rapida, definita da 2 o più recidive disabilitanti in un anno, e con 1 o più lesioni captanti gadolinio alla RM cerebrale o con un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM recentemente effettuata (Criterio 2).	Indicazioni terapeutiche autorizzate: Siponimod è indicato per il trattamento di pazienti adulti con sclerosi multipla secondariamente progressiva (SMSP) con malattia attiva evidenziata da recidive o da caratteristiche radiologiche di attività infiammatoria. Rimborsabilità AIFA: Siponimod è indicato per il trattamento di pazienti adulti con sclerosi multipla secondariamente progressiva (SMSP) con malattia attiva evidenziata da recidive o da caratteristiche radiologiche di attività infiammatoria (per esempio lesioni in T1 captanti gadolinio o lesioni in T2 nuove o inequivocabilmente ingrandite di volume). Le caratteristiche dei pazienti eleggibili al trattamento devono riflettere i principali criteri di inclusione dello studio registrativo EXPAND ossia età compresa tra 18 e 60 anni, punteggio EDSS allo screening compreso tra 3 e 6,5, una progressione documentata del punteggio EDSS nei 2 anni prima dello screening, di ≥ 1 per i pazienti con EDSS $\leq 6,0$ allo screening, e $\geq 0,5$ punti per i pazienti con EDSS $\geq 6,0$ allo screening.

SCLEROSI MULTIPLA NEI BAMBINI

La sclerosi multipla pediatrica, definita come la comparsa della malattia prima dei 18 anni, è sempre più riconosciuta e si verifica nel 10% dei casi. I bambini sembrano condividere gli stessi fattori di rischio ambientali e genetici che sono stati identificati negli adulti quindi, dal punto di vista patogenetico, non sembrano esserci sostanziali differenze. La sclerosi multipla nei bambini segue un decorso perlopiù recidivante/remittente. Le ricadute acute si presentano con l'insorgere di nuovi deficit neurologici (problemi ai nervi, al midollo spinale o alle funzioni cerebrali, come perdita dell'equilibrio, debolezza degli arti, ecc.) che durano più di 24 ore, in assenza di altre malattie o febbre.

Nella SM pediatrica le recidive precoci sono più frequenti rispetto agli adulti con SM. La maggior parte dei bambini con SM recupera meglio dopo le ricadute e, nei primi 10 anni di malattia è raro che si sviluppino diverse disabilità a livello fisico.

Terapia di prima linea

Nessun farmaco al momento approvato per gli adulti con SM recidivante-remittente è stato testato completamente per la SM pediatrica, sebbene di recente siano iniziati molti studi clinici per la SM pediatrica.²³ L'uso di terapie che modificano il decorso della malattia nella SM pediatrica rimane pertanto *off-label* nella maggior parte dei Paesi, specialmente per i bambini sotto i 12 anni. Attualmente le terapie che modificano il decorso della malattia (DMT) vengono classificate come trattamenti di prima o di seconda linea, secondo le regole vigenti in ogni Paese. Molti studi osservazionali di fase 4 hanno valutato la sicurezza e l'efficacia di Interferone beta e Glatiramer acetato nella SM pediatrica, mentre al momento non sono disponibili informazioni paragonabili su Teriflunomide, Dimetilfumarato o Fingolimod, che andrebbero usati nei bambini solo all'interno di studi controllati o in casi selezionati, con estrema attenzione.

Interferone beta (IFN-β): da studi osservazionali eseguiti sui bambini, la conclusione generale è che l'IFN-β è efficace nel ridurre il tasso di recidive nella maggioranza dei casi, anche se circa il 30% non risponde come ci si aspetta e necessita di terapie più aggressive.²⁴

Gli effetti collaterali più comuni includono sintomi simili all'influenza, dolori muscolari, mal di testa, reazioni nel sito delle iniezioni, aumento degli enzimi epatici e anomalie nelle cellule del sangue. In base alle attuali e ancora limitate informazioni, non ci sono indicazioni riguardo a una possibile influenza negativa dell'interferone sullo sviluppo fisico dei bambini.

Glatiramer acetato (GA): gli esiti clinici in due studi pediatrici con ridotti campioni di popolazione sono stati positivi, e non hanno registrato particolari eventi negativi. Alcuni studi hanno incluso anche bambini sotto i 10-12 anni, per i quali i risultati e gli effetti collaterali sono stati simili a quelli riscontrati in persone di età più avanzata.

Gli esperti di SM pediatrica concordano che l'IFN-β e il GA dovrebbero essere considerati cure standard per tutti i bambini con SM, e che la terapia dovrebbe cominciare precocemente per prevenire le ricadute, l'accumulo di disabilità e l'accumulo di danni cerebrali. Sono anche raccomandati controlli regolari per:

- verificare la risposta clinica, con valutazioni cliniche regolari e RM cerebrale;
- controllare tollerabilità/sicurezza;
- verificare il numero delle cellule del sangue, la funzionalità epatica, renale e tiroidea.

Terapie di seconda linea

Natalizumab. È stato condotto uno studio retrospettivo in 11 centri di neurologia e di neurologia pediatrica dislocati in Germania e in Austria. Venti pazienti pediatrici, teenagers, prevalentemente di sesso maschile (solo 4 ragazze) con SM sono stati sottoposti a trattamento con Natalizumab 300 mg ogni 4 settimane. L'età media di esordio della malattia corrispondeva a 15,2 anni (deviazione standard o SD = 1,3) e l'età media all'inizio del trattamento con Natalizumab a 16,7 anni (SD = 1,1). I pazienti provenivano da un periodo di pretrattamento medio con farmaci diversi da Natalizumab della durata di 18 mesi (SD = 10).²⁵ Gli *outcomes* principali dello studio sono stati i seguenti:

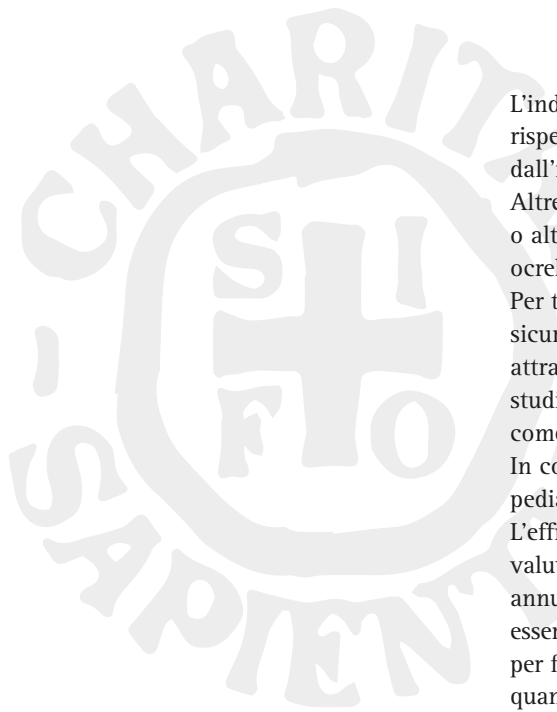
- Il tasso annuale di recidive nei pazienti trattati con Natalizumab era sensibilmente migliorato, essendo pari a 0,4 rispetto a 3,77 prima della somministrazione del farmaco ($p < 0,001$);
- il numero di nuove lesioni evidenziate mediante FLAIR (*Fluid Attenuated Inversion Recovery*), un tipo di sequenza utilizzata nell'imaging a risonanza magnetica, si è ridotto con il trattamento a base di Natalizumab a 0,5 da una media di 7,8 osservata prima del trattamento ($p = 0,001$);
- è stato osservato come, entro 6 mesi dalla sospensione del trattamento con Natalizumab, sei pazienti su otto siano andati incontro a recidiva di malattia.

Fingolimod. Con Determina n. DG/890/2020 GU n.229 del 15-9-2020, Gilenya® è rientrato da Settembre 2020 fino a Settembre 2023 nell'elenco dei farmaci con innovatività piena non oncologici istituito da AIFA (bisogno terapeutico importante, valore terapeutico aggiunto importante e qualità delle prove bassa), con la seguente indicazione:

in monoterapia, come farmaco modificante la malattia, nella sclerosi multipla recidivante-remittente ad elevata attività nei seguenti gruppi di pazienti pediatrici di 10 anni di età e oltre:

- pazienti con un'elevata attività di malattia nonostante il trattamento con almeno una terapia disease modifying. Questi pazienti possono essere definiti come coloro che non hanno risposto ad un ciclo terapeutico completo e adeguato (normalmente pari ad almeno un anno di trattamento), con almeno una terapia disease modifying. I pazienti devono avere avuto almeno 1 recidiva nell'anno precedente mentre erano in terapia, e presentare almeno 9 lesioni iperintense in T2 alla RM cerebrale, o almeno 1 lesione captante gadolinio, o ancora una lesione T2 nuova o inequivocabilmente aumentata di volume rispetto ad un altro recente esame RM. Un paziente non responder può anche essere definito come un paziente che presenta, rispetto all'anno precedente, un tasso di recidive invariato o aumentato, o che presenta recidive gravi;
- pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente grave ad evoluzione rapida, definita da due o più recidive disabilitanti in un anno, e con una o più lesioni captanti gadolinio alla RM cerebrale, o con un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM recentemente effettuata.

I limitati dati di letteratura disponibili (studi in aperto osservazionali retrospettivi e, nella maggior parte dei casi, su piccoli numeri) suggeriscono che il profilo di efficacia e di sicurezza negli adolescenti (≥ 12 anni di età) è simile a quello osservato negli adulti. È riportato in letteratura che circa il 30% dei pazienti pediatrici non risponde a terapie di prima linea, e richiede quindi trattamenti più aggressivi. In caso di inefficacia dei farmaci di prima linea o nei pazienti con un decorso rapidamente evolvente della malattia, possono essere usati trattamenti di seconda linea come il natalizumab secondo la legge 648/96, come precedentemente descritto.



L'indicazione di natalizumab secondo la legge 648/96, tuttavia, è più ristretta rispetto a quella di fingolimod e, inoltre, non copre tutta la fascia di età prevista dall'indicazione di Gilenya®.

Altre possibili alternative (metotrexate, azatioprina, ciclofosfamide, rituximab, o altre terapie DM come teriflunomide, dimethylfumarato, alemtuzumab, ocrelizumab) sono tutte utilizzate off-label.

Per tutti questi farmaci, eccetto che per fingolimod, il profilo di efficacia e di sicurezza non è stato studiato in maniera specifica in bambini e adolescenti attraverso studi clinici randomizzati controllati. Inoltre, non sono stati eseguiti studi di confronto diretto tra fingolimod e altre terapie DM attualmente utilizzate come seconda linea nella SM pediatrica.

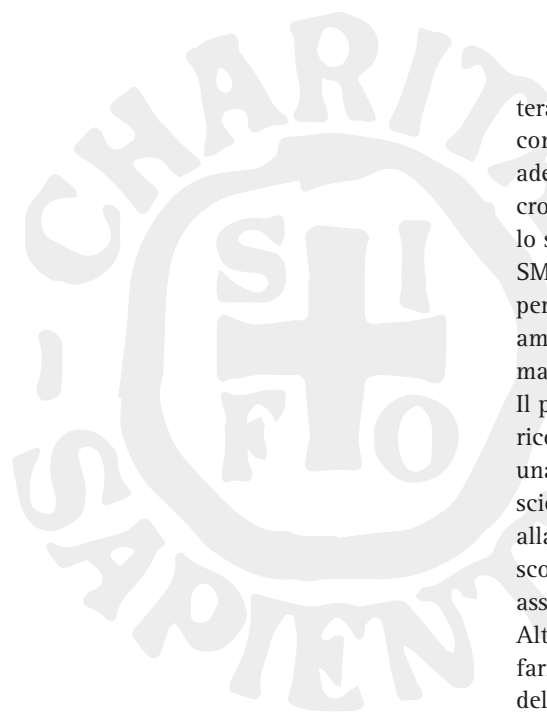
In considerazione del bisogno clinico ancora insoddisfatto nella popolazione pediatrica, il bisogno terapeutico è stato pertanto ritenuto importante.

L'efficacia e la sicurezza di Fingolimod nei pazienti pediatrici con SM sono state valutate nello studio PARADIGM. Per quanto riguarda l'endpoint primario, il tasso annualizzato di ricadute confermate (ARR) fino a 24 mesi, fingolimod è risultato essere superiore a IFN beta-1a, con una riduzione significativa dell'82% nell'ARR per fingolimod rispetto a IFN beta-1a (RR0.181; 95% CI 0.108-0.303; $p<0.001$). Per quanto concerne il key secondary endpoint, fino a 24 mesi, il tasso annualizzato del numero di lesioni in T2 nuove o aumentate di volume è risultato significativamente inferiore nei pazienti trattati con fingolimod (il tasso annualizzato di lesioni in T2 nuove/aumentate di volume fino al Mese 24: 4.393 e 9.269 nei gruppi fingolimod e IFN beta-1a, rispettivamente; rate ratio 0.474; 95% CI 0.361-0.622; $p<0.001$).

Fingolimod ha dimostrato superiorità rispetto a IFN beta-1a anche per quanto riguarda gli altri endpoint secondari. Infatti, nel gruppo trattato con fingolimod è stata osservata una riduzione significativa del numero medio aggiustato di lesioni in T1 captanti gadolinio fino al mese 24 rispetto al gruppo IFN beta-1a (0.436 vs 1.282), con una differenza del 66% in favore di fingolimod (rate ratio: 0.340, 95% CI 0.215-0.540; $p<0.001$). La proporzione di pazienti relapse-free fino al mese 24 è risultata essere in favore di fingolimod (85.7% e 38.8% nei gruppi fingolimod e IFN beta 1a, rispettivamente, con riduzione del rischio dell'82.2%; hazard ratio (HR) 0.18, 95% CI 0.10-0.32; $p<0.001$). La qualità di vita è stata valutata sia nei pazienti sia nei loro genitori prima e dopo il periodo di trattamento, utilizzando il questionario PedsQ. L'analisi ha dimostrato a fine studio un miglioramento nei pazienti trattati con fingolimod e un peggioramento in quelli trattati con IFN beta-1a rispetto al basale. Sebbene nei pazienti pediatrici siano stati riportati anche eventi avversi aggiuntivi rispetto a quelli osservati negli adulti, (soprattutto di tipo neurologico, come crisi convulsive, e psichiatrico, come ansia e depressione) e nonostante i dati di sicurezza a lungo termine siano limitati, fingolimod è attualmente l'unico farmaco per la SM il cui profilo di sicurezza sia stato studiato in maniera specifica in bambini e adolescenti con diagnosi di SM-RR attraverso studi clinici randomizzati controllati.²⁶ Infine, la somministrazione per via orale una sola volta al giorno può rappresentare un vantaggio per una popolazione particolare come quella pediatrica rispetto a natalizumab o ad altri farmaci utilizzati off-label. Lo schema posologico unico di fingolimod e la sua modalità di somministrazione possono pertanto aumentare l'aderenza alla terapia da parte del paziente. Il valore terapeutico aggiunto è stato così valutato da AIFA come importante.

CONCLUSIONI

L'eterogeneità e la complessità evolutiva della malattia, le competenze specialistiche richieste nel processo diagnostico e nella definizione dei percorsi



terapeutici, l'attenzione e la programmazione dei follow-up rivolti a prevenire complicanze severe, e i diversi setting di cura necessari per garantire l'assistenza adeguata del malato in tutte le fasi della malattia, fanno della SM una malattia cronica ad alta complessità assistenziale.²⁷ Fortunatamente, negli ultimi 20 anni, lo scenario terapeutico per i pazienti affetti da SM è molto cambiato. Sebbene la SM rimanga una malattia attualmente non curabile, le terapie ad oggi utilizzate per trattare la forma recidivante-remittente non solo offrono una scelta più ampia a medici e pazienti ma, rispetto ai trattamenti degli anni '90, offrono una maggiore efficacia e tollerabilità, producendo benefici anche a lungo termine.

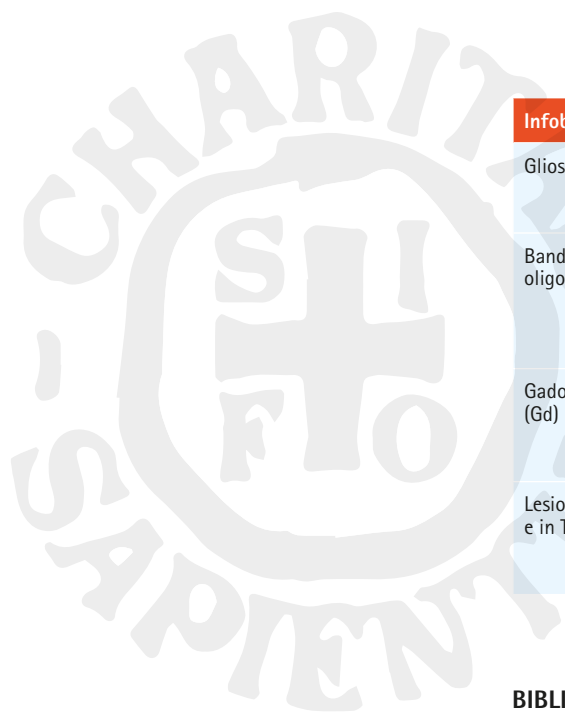
Il peso economico della SM in Italia è enorme ed emerge la necessità di riconoscere un accesso precoce ai trattamenti e ai percorsi di cura, un'urgenza per una ricerca clinica che indaghi le cause e i probabili fattori predittivi. La ricerca scientifica ha consentito di identificare negli ultimi decenni i percorsi molecolari alla base di numerose malattie e nuovi bersagli farmacologici. Tradurre queste scoperte in farmaci da utilizzare nella terapia per il paziente con SM è tuttavia assai più difficile rispetto alle aspettative.

Altrettanto critica rimane la situazione relativa alla gestione della terapia farmacologica, che trova uno dei maggiori ostacoli nella scarsa aderenza del paziente al trattamento prescritto dal medico.¹⁵ Le strategie per garantire l'appropriatezza sono l'aderenza alle LG di prescrizione (AIFA, Società Italiana di Neurologia), l'impiego di farmaco off-label e di strategie terapeutiche differenziate, la revisione dei protocolli diagnostici e di follow-up del paziente: questi rappresentano gli strumenti per apportare non solo benefici al paziente ma anche al sistema sanitario nazionale, con la riduzione dei costi diretti ed indiretti e la spesa a carico del sistema previdenziale.

Nell'era della medicina personalizzata e della buona pratica clinica, basata sull'evidenza e sull'esperienza, i percorsi terapeutici prevedono necessariamente la possibilità di usare e di garantire la terapia più appropriata da parte di Centri SM autorizzati e dotati di personale e infrastrutture che garantiscano:

- il corretto riconoscimento dei fattori prognostici nel singolo paziente, e conseguentemente l'identificazione dei pazienti con possibile prognosi negativa;
- il *profiling* del paziente per fattori di rischio che possano potenzialmente compromettere la sicurezza della terapia, e quindi la stratificazione del rischio per comorbidità, rischio infettivo ed oncologico;
- la pronta identificazione di eventuali effetti collaterali severi farmaco-correlati e la tempestiva gestione degli stessi, il che significa pianificare e attuare un accurato monitoraggio clinico e strumentale.²⁷

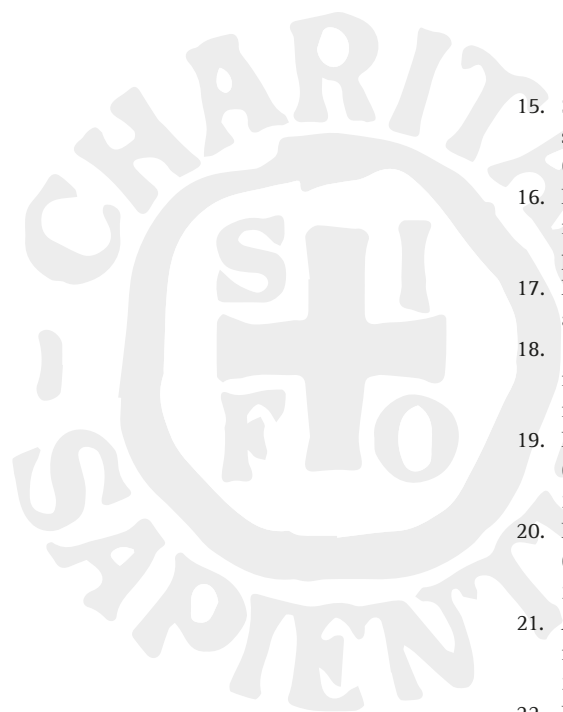
Sicuramente c'è ancora molto da fare per la SM, perché se dalla malattia non si riesce ancora a guarire, la costruzione e l'attuazione di un Percorso Diagnostico Terapeutico creato *ad hoc* per il paziente consentirebbe di ridurre fortemente la disabilità clinica, garantendo un trattamento precoce ed efficace della malattia. Si auspica, quindi, che in tutte le Regioni venga attuato uno strumento di governo che orienti le scelte e consenta di programmare al meglio la rete assistenziale sia in termini clinici che umani, coinvolgendo i professionisti a tutto tondo, costruendo una rete di strutture e una squadra di professionisti, ricordando sempre che "se da soli si va più veloci, insieme si va più lontano".



Infobox	
Gliosi	Processo reattivo cellulare caratterizzato dalla formazione di tessuto cicatriziale gliale fibrillare da parte degli astrociti, conseguente a un danno a livello del sistema nervoso centrale.
Bande oligoclonali	Nella SM le immunoglobuline di tipo G (IgG) vengono prodotte in quantità maggiore del normale all'interno del SNC, mediante un processo di sintesi intratecale, che a sua volta è indicatore di un processo infiammatorio. Nella SM questi anticorpi sono tutti uguali, perché prodotti dalle stesse cellule, e risultano all'immunoelettroforesi come una o poche bande omogenee e strette, definite appunto bande oligoclonali.
Gadolinio (Gd)	Metallo bianco-argenteo cristallizzato a temperatura ambiente e relativamente stabile all'aria secca, tra le sue varie applicazioni trova impiego, sottoforma di ione Gd^{3+} in soluzione e complessato da leganti ciclici poliamminopolicarbossilici, come mezzo di contrasto intravenoso nell'imaging a risonanza magnetica a scopo diagnostico.
Lesioni in T1 e in T2	Le immagini con lesioni pesate in T1 sono utili nella valutazione della presa di contrasto da parte delle lesioni, che identifica lesioni attive; le immagini con lesioni pesate in T2, invece, evidenziano sia lesioni nuove che lesioni vecchie, e sono utili per individuare il numero totale di lesioni e la loro sede.

BIBLIOGRAFIA

1. Lassmann, H. Pathogenic Mechanisms Associated With Different Clinical Courses of Multiple Sclerosis. *Front Immunol* 2019; 9:3116.
2. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The Immunopathology of Multiple Sclerosis: An Overview. *Brain Pathol* 2007;17:210-8.
3. The Multiple Sclerosis International Federation, Atlas of MS, 3rd Edition (September 2020). Disponibile all'indirizzo <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2020/10/Atlas-3rd-Edition-Epidemiology-report-EN-updated-30-9-20.pdf> (Ultimo accesso 06/02/2022).
4. Zephir H. Progress in understanding the pathophysiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol* 2018;174:358-63.
5. Wallin MT, Culpepper WJ, Campbell JD, Nelson LM, Langer-Gould A, Marrie RA, et al. The prevalence of MS in the United States: a population-based estimate using health claims data. *Neurology* 2019; 92:e1029-e40.
6. Huang WJ, Chen WW, Zhang X. Multiple sclerosis: pathology, diagnosis and treatments. *Exp Ther Med* 2017;13:3163-6.
7. Kamm CP, Uitdehaag BM, Polman CH. Multiple sclerosis: current knowledge and future outlook. *Eur Neurol* 2014;72:132-41.
8. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol* 2016;172:3-13.
9. Epicentro. L'epidemiologia per la sanità pubblica. Sclerosi multipla. Disponibile all'indirizzo: <https://www.epicentro.iss.it/sclerosi-multipla/epidemiologia> (Ultimo accesso: 06/02/2022).
10. The Multiple Sclerosis International Federation, Atlas of MS, 3rd Edition (September 2020). Disponibile all'indirizzo <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2020/10/Atlas-3rd-Edition-Epidemiology-report-EN-updated-30-9-20.pdf> (Ultimo accesso 06/02/2022).
11. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. *Eur J Neurol* 2019;26:27-40.
12. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018;17:162-73.
13. Tran JQ, Hartung JP, Peach RJ, Boehm MF, Rosen H, Smith H, et al. Results from the first-in-human study with Ozanimod, a novel, selective sphingosine-1-phosphate receptor modulator. *J Clin Pharmacol* 2017;57:988-96.
14. Cree BAC, Mares J, Hartung HP. Current therapeutic landscape in multiple sclerosis: an evolving treatment paradigm. *Curr Opin Neurol* 2019;32:365-77.



15. Swallow E, Patterson-Lomba O, Yin L, Mehta R, Pelletier C, Kao D, et al. Comparative safety and efficacy of ozanimod versus fingolimod for relapsing multiple sclerosis. *J Comp Eff Res* 2020; 9:275-85.
16. Bodini R, Marvisi M, Andreoli C, Poli R, Arpinelli F, Recchia G, et al. Evoluzione dei ruoli del paziente nella ricerca e nella terapia farmacologica. Patient engagement, patient input, expert patient. *GIHTAD* 2018;11-4.
17. Pan S, Gray NS, Gao W, Mi Y, Fan Y, Wang X, et al. Discovery of BAF312 (Siponimod), a potent and selective S1P receptor modulator. *ACS Med Chem Lett* 2013;4:333-7.
18. Kappos L, Li D, Calabresi PA, O'Connor P, Bar-Or A, Barkhof F, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2011;378(9805):1779-87.
19. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017;376(3):221-34.
20. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017;376(3):209-20.
21. Amato MP, Fonderico M, Portaccio E, Pastò L, Razzolini L, Prestipino E, et al. Disease-modifying drugs can reduce disability progression in relapsing multiple sclerosis. *Brain* 2020;143:3013-24.
22. Marková J, Essner U, Akmaz B, Marinelli M, Trompke C, Lentschat A, et al. Sativex® as add-on therapy vs. further optimized first-line ANTispastics (SAVANT) in resistant multiple sclerosis spasticity: a double-blind, placebo-controlled randomised clinical trial. *Int J Neurosci* 2019;129(2):119-28.
23. Ghezzi A, Amato MP, Makhani N, Shreiner T, Gärtner J, Tenenbaum S. Pediatric multiple sclerosis: conventional first-line treatment and general management. *Neurology* 2016;87:S97-S102.
24. Tenenbaum SN, Banwell B, Pohl D, Krupp LB, Boyko A, Meinel M, et al. Subcutaneous interferon Beta-1a in pediatric multiple sclerosis: a retrospective study. *J Child Neurol* 2013;28(7):849-56.
25. Kornek B, Aboul-Enein F, Rostasy K, Milos RI, Steiner I, Penzien J, et al. Natalizumab therapy for highly active pediatric multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2013;70(4):469-75.
26. Arnold DL, Banwell B, Bar-Or A, Ghezzi A, Greenberg BM, Waubant E, et al. Effect of fingolimod on MRI outcomes in patients with paediatric-onset multiple sclerosis: results from the phase 3 PARADIG MS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91(5):483-92.
27. AGENAS. PDTA per La Sclerosi Multipla - Indicazioni per la creazione delle reti di assistenza. Disponibile all'indirizzo: https://www.agenas.gov.it/images/agenas/In%20primo%20piano/PDTA/PDTA_per_La_Sclerosi_Multipla_-_Indicazioni_per_la_creazione_delle_reti_di_assistenza_31.1.22.pdf (Ultimo accesso: 06/02/2022).