

## Nota 65

<p>Farmaci per la sclerosi multipla</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Glatiramer acetato</li><li>- Interferone <math>\beta</math>-1a</li><li>- Interferone <math>\beta</math>-1b</li><li>- Fingolimod cloridrato</li></ul>	<p><i>La prescrizione e la dispensazione 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:</i></p> <p>Per i pazienti con sclerosi multipla recidivante - remittente (SMRR) e punteggio di invalidità da 1 a 5,5 all'EDSS di Kurtzke (Kurtzke Expanded Disability Status Scale):</p> <p><i>Glatiramer acetato</i> <i>Interferone <math>\beta</math>-1a ricombinante</i> <i>Interferone <math>\beta</math>-1b ricombinante</i></p> <p>Per i pazienti con sclerosi multipla secondariamente progressiva (SMSP) e punteggio di invalidità da 3 a 6,5 all'EDSS di Kurtzke e almeno 2 ricadute o 1 punto di incremento all'EDSS nei 2 anni precedenti:</p> <p><i>Interferone <math>\beta</math>-1b ricombinante</i></p> <p>Per i pazienti con sclerosi multipla recidivante - remittente (SMRR) ad elevata attività nonostante la terapia con interferone-beta, definiti come coloro che non hanno risposto ad un ciclo terapeutico completo ed adeguato (normalmente almeno un anno di trattamento) con interferone beta. 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. 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</p> <p>oppure</p> <p>Per i pazienti con sclerosi multipla recidivante - remittente (SMRR) 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:</p> <p><i>Fingolimod</i></p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### Background

La Sclerosi multipla (SM) è una malattia neurodegenerativa a patogenesi autoimmune che colpisce il Sistema Nervoso Centrale (SNC), caratterizzata da un processo infiammatorio, demielinizzazione e degenerazione assonale. Rappresenta una delle patologie neurologiche più comuni che causa disabilità nei giovani adulti. Caratteristica fondamentale della malattia è l'elevata variabilità focale, temporale e spaziale con cui si manifesta. A causa di questa variabilità, nella gestione dei pazienti affetti da SM, risulta molto importante una accurata valutazione dello stato clinico per identificare l'eventuale presenza di una riacutizzazione e per valutare la progressione di malattia. La SM nella sua forma più comune, la recidivante - remittente (RR), si presenta con attacchi clinici acuti (relapses) seguiti da regressione sintomatologica totale o parziale e da un periodo intercorrente tra un attacco e un altro in cui non si osserva progressione della disabilità. Circa l'80% delle forme classiche RR progredisce in un tempo variabile nella forma secondariamente progressiva, caratterizzata da riacutizzazioni associate ad un decorso progressivo. Il trattamento mira a ridurre la frequenza delle ricadute e a rallentare il decorso clinico della malattia.

## **Evidenze disponibili**

### ***INTERFERONI beta***

Gli interferoni (IFN) beta-1a e beta-1b possiedono proprietà antivirali e immunomodulatorie: sopprimono la proliferazione dei linfociti T, inibiscono la loro migrazione dalla periferia verso il SNC e modificano il profilo delle citochine da un tipo pro- ad uno anti-infiammatorio.

Nel trattamento della forma RR, gli IFN beta-1a e beta-1b, sono indicati allo scopo di ridurre la frequenza delle esacerbazioni.

L'IFN beta-1b è indicato inoltre nel trattamento della SM secondariamente progressiva, nella quale immagini di Risonanza Magnetica hanno mostrato una riduzione nel numero di nuove lesioni.

### ***Interferone beta 1b***

E' stato studiato per un periodo di due anni su 338 pazienti affetti da SMRR con autonomia deambulatoria: è risultato più efficace del placebo nel ridurre il numero di recidive. I pazienti trattati con IFN beta-1b hanno registrato in media 0,84 recidive l'anno rispetto a quelli trattati con placebo (1,27 recidive l'anno). Inoltre è stato sperimentato versus placebo in 1.657 pazienti nell'ambito di due studi condotti su soggetti con SMSP in grado di camminare. In uno dei due studi sui pazienti con SMSP, nel braccio di trattamento si è osservato un prolungamento significativo del tempo alla progressione della disabilità (riduzione del rischio del 31%) e del tempo alla dipendenza da sedia a rotelle (39%). Nel secondo studio non si è osservato alcun prolungamento del periodo fino alla progressione della disabilità. In entrambi gli studi si è registrata una riduzione nel numero di ricadute cliniche pari al 30%.

### ***Interferone beta 1a***

IFN beta-1a (in formulazione i.m.) è stato confrontato con placebo in uno studio cui hanno partecipato 301 pazienti affetti da SMRR con almeno due recidive nei tre anni precedenti o almeno una recidiva all'anno, se affetti dalla malattia da meno di tre anni. Il trattamento è continuato per un periodo massimo di due anni. Il 22% dei pazienti trattati con IFN beta-1a i.m. ed il 35% dei pazienti trattati con placebo hanno subito un peggioramento della disabilità entro la fine dei due anni. IFN beta-1a (formulazione s.c.) è stato studiato su 560 pazienti affetti da SMRR con almeno due recidive nei due anni precedenti. I pazienti sono stati trattati con IFN beta-1a (22 o 44 microgrammi) versus placebo per due anni. Lo studio è stato successivamente esteso a quattro anni. IFN beta-1a è risultato più efficace del placebo nel ridurre il numero di recidive da SMRR che a due anni è diminuito del 30% con entrambi i dosaggi rispetto al placebo, del 22% (con il dosaggio 22 mcg) e del 29% (con il dosaggio 44 mcg) su un periodo di quattro anni.

### ***Glatiramer acetato***

Glatiramer acetato è un polimero aminoacidico sintetico contenente quattro aminoacidi che si ritrovano nella sequenza della proteina basica della mielina, uno dei principali bersagli contro cui è diretta la risposta immunitaria alla base della SM. Il farmaco avrebbe quindi un'azione di tipo competitivo di falso bersaglio verso le strutture endogene del sistema immunitario.

I meccanismi per mezzo dei quali il glatiramer acetato agisce nei pazienti affetti da SM non sono stati ancora del tutto chiariti. Studi pre-clinici e su pazienti affetti da SM indicano che, in seguito alla sua somministrazione, vengono indotti e attivati alla periferia linfociti T *suppressor* specifici del glatiramer acetato. Un totale di 269 pazienti è stato trattato con glatiramer acetato in tre studi controllati. Il primo era uno studio della durata di due anni eseguito in 50 pazienti affetti da SMRR con almeno due esacerbazioni nel precedente periodo di due anni. Il secondo studio utilizzava i medesimi criteri di inclusione e comprendeva 251 pazienti trattati per un massimo di 35 mesi. Il terzo studio, della durata di nove mesi, comprendeva 239 pazienti con i precedenti criteri di inclusione in aggiunta ad almeno una lesione captante gadolinio evidenziata alla RM. Negli studi clinici la somministrazione di glatiramer ha significativamente ridotto la frequenza di ricadute di circa il 30% e diminuito il numero di lesioni visibili alla Risonanza Magnetica.

### ***Fingolimod***

Fingolimod, primo trattamento orale approvato per la SMRR, è il capostipite dei modulatori dei recettori della sfingosina 1-fosfato (S1PR). Fingolimod fosfato, metabolita attivo del fingolimod, agisce come antagonista funzionale dei recettori S1P espressi sui linfociti. Viene perciò inibita la capacità dei linfociti di fuoriuscire dai linfonodi e ridotto il *trafficking* degli stessi verso il SNC, dove sono coinvolti nell'infiammazione a carico dei nervi e nel danno tissutale. Sono stati

effettuati due studi principali su pazienti affetti da SM utilizzando due dosi di fingolimod (0,5 mg e 1,25 mg). Nel primo studio condotto su 1.272 pazienti affetti da SMRR, della durata di due anni, fingolimod è stato paragonato a placebo. Il secondo studio ha coinvolto 1.292 pazienti e fingolimod è stato comparato con interferone beta per un anno. Fingolimod è risultato più efficace del placebo e dell'IFN beta nella riduzione del numero di recidive annuali. Nel primo studio il numero di recidive per anno tra i pazienti trattati con fingolimod è stato circa il 50% rispetto a quello riscontrato nei pazienti trattati con placebo. Anche nel secondo studio il numero di recidive tra i pazienti trattati con fingolimod è stato circa la metà rispetto a quello riscontrato nei pazienti trattati con IFN beta.

### Particolari avvertenze

L'opportunità di monitorare la prescrizione e la dispensazione (sempre riservata ai centri autorizzati), attraverso schede *ad hoc* opportunamente adattate per forma clinica di sclerosi multipla e per tipo di farmaco, sarà valutata a livello delle singole Regioni.

Per quanto riguarda il principio attivo **fingolimod**, AIFA monitora l'appropriatezza prescrittiva tramite il Registro farmaco specifico come riportato nella Determinazione AIFA dell'8 novembre 2011. Le schede elaborate riportano i criteri di eleggibilità secondo le indicazioni terapeutiche approvate dall'Agenzia Europea per i Medicinali e da AIFA. I centri autorizzati secondo la nota 65 possono accedere alla prescrivibilità dei trattamenti solo tramite la compilazione delle schede web-based di monitoraggio AIFA.

### Bibliografia

1. McDonald WI, et al., Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121-7.
2. Palman CH, et al., Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005; 5: 840-6.
3. Palman CH, et al., Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol* 2011; 69: 292-302
4. Hafler DA. *Multiple sclerosis J. Clin. Invest* 2004; 113: 788-794.
5. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1993; 43:655.
6. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology* 1995; 45:1277.
7. Miller DH, et al. Effect of interferon-beta 1b on magnetic resonance imaging outcomes in secondary progressive multiple sclerosis: results of a European multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Ann. Neurol* 1999;46: 850-859.
8. PRISMS Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS-4; Long-term efficacy of interferon-beta 1a in a relapsing MS. *Neurology* 2001;56: 1628-36.
9. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet* 1998; 352:1498.
10. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al., Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996; 39:285.
11. Kappos L, Traboulsee A, Constantinescu C, et al. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology* 2006; 67:944
12. Filippini G, et al., Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Lancet* 2003; 361: 545-552.
13. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al., Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1995; 45:1268.
14. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al., Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1998; 50:701.

15. Comi G, *et al.*, European/Canadian multicenter, double blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 49: 290-297.
16. Ge Y, *et al.*, Glatiramer acetate treatment in relapsing-remitting MS: quantitative MR assessment. *Neurology* 2000;54: 813-817.
17. Steinman L. Immune therapy for autoimmune disease. *Science* 2004; 305:212-216
18. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, *et al.*, A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362:387
19. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, *et al.*, Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362:402.
20. Pelletier D, Hafler DA. Fingolimod for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 366(4): 339-47. Review.
21. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto IFN beta 1a
22. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto IFN beta 1b
23. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto Glatiramer
24. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto Fingolimod
25. Registri AIFA: <http://aifa-neuro.agenziafarmaco.it>