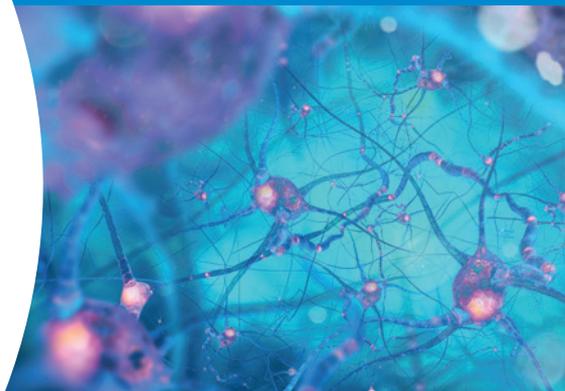


ANNO I - n° 1/2019

# MSU

MULTIPLE SCLEROSIS UPDATE

Periodico di aggiornamento scientifico e professionale



**Strategia di Escalation  
o Early High Effective per il paziente  
con Sclerosi Multipla**

*Marco Capobianco*

**Gravidanza e Sclerosi Multipla**

*Monica Margoni*

**Nuove prospettive terapeutiche  
per la Sclerosi Multipla**

*Bonaventura Ardito*

**Cefalea e Sclerosi Multipla**

*Bonaventura Ardito*

**Sclerosi Multipla, celiachia, vitiligine,  
tiroidite autoimmune e progetto  
di gravidanza: quale terapia neurologica  
per questa paziente?**

*Viviana Nociti*

ANNO I - n° 1/2019

**MSU**

MULTIPLE SCLEROSIS UPDATE

Periodico di aggiornamento scientifico e professionale

**Registrazione del Tribunale di Milano**

n. 1981/2019 del 14/02/2019

**Direttore responsabile**

Giovanna Nicoli

**Direttore editoriale**

Michela Arieni

**Board Editoriale**

Prof. Salvatore Cottone - Ospedale Villa Sofia, Palermo

Prof. Antonio Uccelli - Ospedale Policlinico San

Martino, Genova

Prof. Diego Centonze - IRCCS Neuromed, Pozzilli

**Progetto grafico**

Dynamicom srl

**Coordinamento editoriale**

Dynamicom srl - Milano

Tel. +39 02 89693750 - Fax +39 02 201176

info@multiplesclerosisupdate.it

**Stampa**

Sincronia in Printing s.r.l.

Via C. Balbo, 30 - Legnano

**Direzione, redazione e amministrazione**

Via S. Gregorio, 12 - 20124 Milano

**Sito Internet**

[www.multiplesclerosisupdate.it](http://www.multiplesclerosisupdate.it)

**Editore**

Dynamicom Edizioni. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'editore.

**Norme per gli Autori**

Gli Autori dei contributi sono gli unici responsabili del loro contenuto e della riproduzione nelle immagini allegate.

L'accettazione dei contributi è comunque subordinata alla revisione del comitato scientifico, all'esecuzione di eventuali modifiche dettate da esigenze redazionali ed al parere del direttore responsabile.

**Norme generali**

Il contenuto del testo va redatto utilizzando un programma di videoscrittura e salvato con estensione .doc o .txt. Il testo, compresa la bibliografia, eventuali illustrazioni (tabelle, grafici, figure) nel numero che l'Autore ritiene necessario va inviato in un file ad alta risoluzione (con le illustrazioni salvate in formato pdf, jpg o eps). L'articolo deve essere composto in lingua italiana e strutturato come segue: 1. Titolo, 2. Nomi per esteso degli autori e istituto di appartenenza, indirizzo e recapito telefonico dell'Autore cui è destinata la corrispondenza 3. Bibliografia essenziale. Il materiale da pubblicare va indirizzato a: MSU - Multiple Sclerosis Update c/o Dynamicom s.r.l. Via San Gregorio, 12 - 20124 Milano.

**Avvertenze ai lettori**

L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni in merito a dosaggio ed impiego di prodotti eventualmente citati negli articoli, ed invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

## Indice

**Strategia di *Escalation* o *Early High Effective*  
per il paziente con Sclerosi Multipla** **4**

---

Marco Capobianco

**Gravidanza e Sclerosi Multipla** **10**

---

Monica Margoni

**Nuove prospettive terapeutiche per la Sclerosi Multipla** **12**

---

Bonaventura Ardito

**Cefalea e Sclerosi Multipla** **15**

---

Bonaventura Ardito

**Sclerosi Multipla, celiachia, vitiligine, tiroidite  
autoimmune e progetto di gravidanza:  
quale terapia neurologica per questa paziente?** **18**

---

Viviana Nociti

# Strategia di *Escalation* o *Early High Effective* per il paziente con Sclerosi Multipla

Marco Capobianco

SCDO Neurologia e Centro di Riferimento Regionale Sclerosi Multipla (CReSM) - AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO)

Lo sviluppo esponenziale dei farmaci approvati negli ultimi 10 anni per la Sclerosi Multipla (SM) sta modificando radicalmente la strategia terapeutica applicabile alla malattia.

Seguendo la classificazione proposta dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) per i criteri di prescrivibilità, i farmaci attualmente approvati per la Sclerosi Multipla sono suddivisi in farmaci di I linea e farmaci di II linea, ove la distinzione risiede soprattutto sui rischi connessi agli eventi avversi potenziali, ma che porta con sé anche una differente efficacia almeno per quanto riguarda i parametri di attività infiammatoria di malattia, cioè riduzione del tasso annualizzato di ricadute, riduzione dell'accumulo di nuove lesioni o lesioni attive alla risonanza magnetica.

I farmaci di I linea sono gli interferoni (in tutte le loro varianti di dose, frequenza e via di somministrazione), il glatiramer acetato, la teriflunomide e il dimetilfumarato, mentre di II linea sono fingolimod, natalizumab, ocrelizumab, alemtuzumab, cladribina, mitoxantrone.

In quest'ottica la strategia terapeutica adottabile può essere definita di "*Escalation*" (ESC), cioè decidere di iniziare con un farmaco ad alta sicurezza ma efficacia moderata (generalmente una I linea), cambiando quindi terapia qualora non si verifichi risposta terapeutica, piuttosto che iniziare con un farmaco ad alta efficacia e rischio più elevato (farmaci di II linea). Quest'ultima strategia definita *Early High Effective* (EHE) contempla 2 diverse modalità di azione: la strategia di *Induction* o meglio definibile *Immune Reconstitution Therapy* (IRT), in cui il farmaco, generalmente somministrato con protocolli che prevedono un breve periodo di somministrazione, determina un profondo cambiamento dell'assetto immunologico del paziente, secondario all'intensa ma rapida immunosoppressione/immunoablazione e quindi alla ricostituzione del sistema immunitario stesso (ad es. alemtuzumab, cladribina), piuttosto che una terapia immunosoppressiva/

immunomodulante cronica (*Chronic Immunosuppression*) ad elevata efficacia che mantenga il sistema immunitario in uno stato di equilibrio "anti-infiammatorio" a lungo termine mediante la somministrazione costante del farmaco (ad es. fingolimod, natalizumab).

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) contempla la possibilità di un approccio EHE, attraverso il "criterio B" di prescrivibilità, che consente la somministrazione dei farmaci EHE come prima terapia in pazienti con almeno 2 ricadute disabilitanti nel corso dell'ultimo anno (con incompleto recupero), e 1 o più lesioni captanti gadolinio alla RM cerebrale o comparsa di un aumento significativo del carico lesionale alla RM.

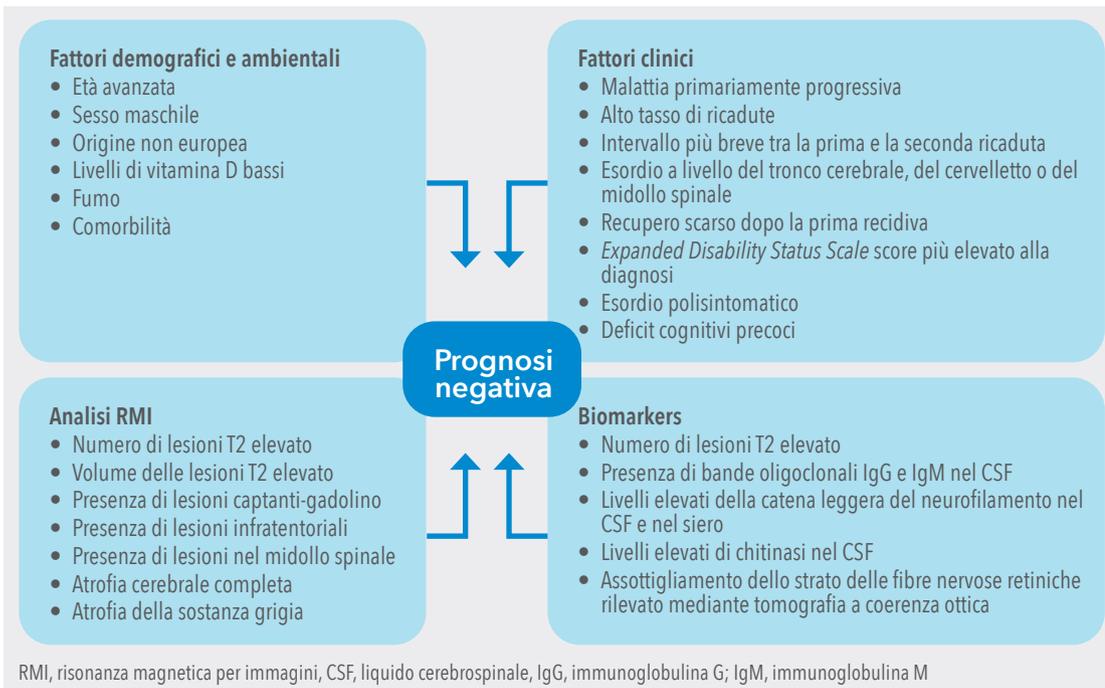
La scelta della strategia terapeutica si basa sulla valutazione dei fattori prognostici del singolo paziente, ovviamente prendendo anche in considerazione le aspettative del paziente, il suo stile di vita, la sua propensione al rischio (Figura 1).

La strategia adottata prevede poi la valutazione di fattori legati al farmaco e implica un continuo *re-assessment* del paziente per verificarne la risposta terapeutica e adeguare la terapia qualora non vi sia risposta ottimale al farmaco scelto (Figura 2).

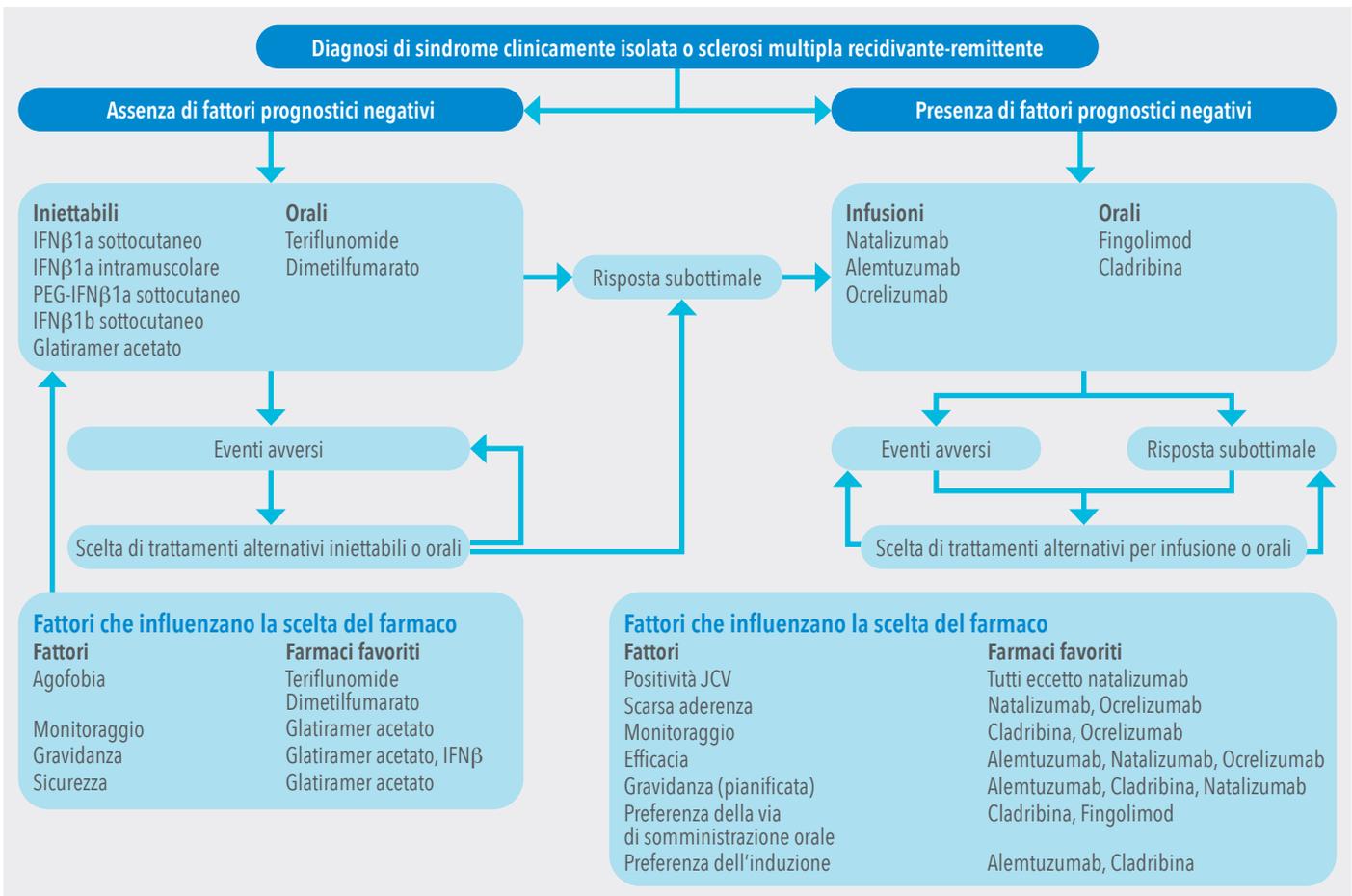
## Strategia "*Escalation*"

Nei pazienti in cui vengono giudicati fattori prognostici favorevoli all'esordio, la prima scelta terapeutica può ricadere in una strategia di *Escalation* (ESC), quindi in una terapia di I linea, con una verifica costante della risposta terapeutica onde poi identificare la necessità di un cambiamento terapeutico qualora si verifichi una risposta sub-ottimale.

L'ottimizzazione terapeutica precoce alla luce dei parametri di risposta terapeutica, siano essi clinici o di risonanza magnetica, può modificare il decorso di malattia dei pazienti.



**Fig.1** - Fattori Prognostici Negativi.



**Fig.2** - Algoritmo Terapeutico e Fattori legati al Farmaco.

Non vi è dubbio che l'incremento dei farmaci disponibili abbia portato nel tempo ad un aumento delle possibilità per il paziente di andare incontro ad uno *switch* terapeutico: il tempo intercorso tra il primo farmaco ed il primo *switch* nel 25% di 5929 pazienti dell'*Adelphi MS Disease Program* è sceso da 3,6 anni per i pazienti diagnosticati prima del 2006 a 1,2 anni per i pazienti diagnosticati nel 2014.

L'approccio di *switch* terapeutico può prevedere, alla luce del rapporto rischio/beneficio di ogni singolo farmaco la scelta di *switch* "laterale" tra farmaci di I linea, piuttosto che *switch* "verticale" a farmaci di II linea (ESC), ove nel primo caso si va a soppesare maggiormente la sicurezza del farmaco mentre nel secondo approccio viene preferita la valutazione di efficacia relativa del farmaco in questione.

Da un punto di vista teorico, il passaggio ad una diversa terapia di I linea considerando il meccanismo d'azione differente di ogni farmaco potrebbe portare ad un controllo efficace della malattia; tuttavia i dati di letteratura ad oggi pubblicati sono coerenti nel definire che un approccio ESC sia più efficace, portando un maggior numero di pazienti ad un controllo di malattia ottimale.

Già nel 2012 Prosperini et al. dimostrarono in un gruppo di 266 pazienti *non-responder* a DMDs di I linea che lo *switch* a natalizumab aumentava la probabilità di controllo dell'attività sia clinica sia radiologica a 2 anni rispetto ai pazienti che avevano seguito una strategia di *switch* "laterale": in particolare il rischio relativo di essere NEDA (*No Evidence of Disease Activity*)-3 a 1 e 2 anni era rispettivamente dello 0,81 e 0,46 in favore dei pazienti che andavano incontro allo *switch* "verticale" ( $p < 0,0001$ ).

Tali risultati sono poi stati confermati e ripetuti in diversi studi di *real-life* negli anni a seguire, ove viene sempre mostrata una maggiore efficacia nel passaggio ad un trattamento di II linea (strategia ESC) rispetto allo *switch* "laterale" tra I linee nel caso in cui la scelta dello *switch* sia guidata dall'inefficacia terapeutica.

In particolare, studi dal registro internazionale MSBase dimostrano che sia il passaggio a natalizumab sia a fingolimod determina un controllo migliore della malattia in termini di *relapse rate* annualizzato, percentuale di pazienti liberi di attività clinica di malattia e percentuale di pazienti liberi da progressione di malattia.

Paolicelli et al. hanno poi pubblicato un recente studio dal Registro Italiano Sclerosi Multipla che ha preso in considerazione la risposta terapeutica in 97 pazienti *switcher* da IFN a fingolimod confrontati con 2 gruppi alternativi di pazienti, 849 pazienti trattati in I linea con IFN e 157 pazienti trattati in I linea con fingolimod, matchati per *propensity score*.

Lo *switch* a fingolimod riduce il rischio di ricadute e la progressione di disabilità riportando i pazienti ad un controllo di malattia simile a quello dimostrato dai pazienti trattati in I linea con fingolimod (approccio EHE), dimostrando che un farmaco a più alta efficacia offre dei vantaggi in termini di controllo di malattia non solo nei pazienti *naïve* ma anche nei pazienti *switcher*.

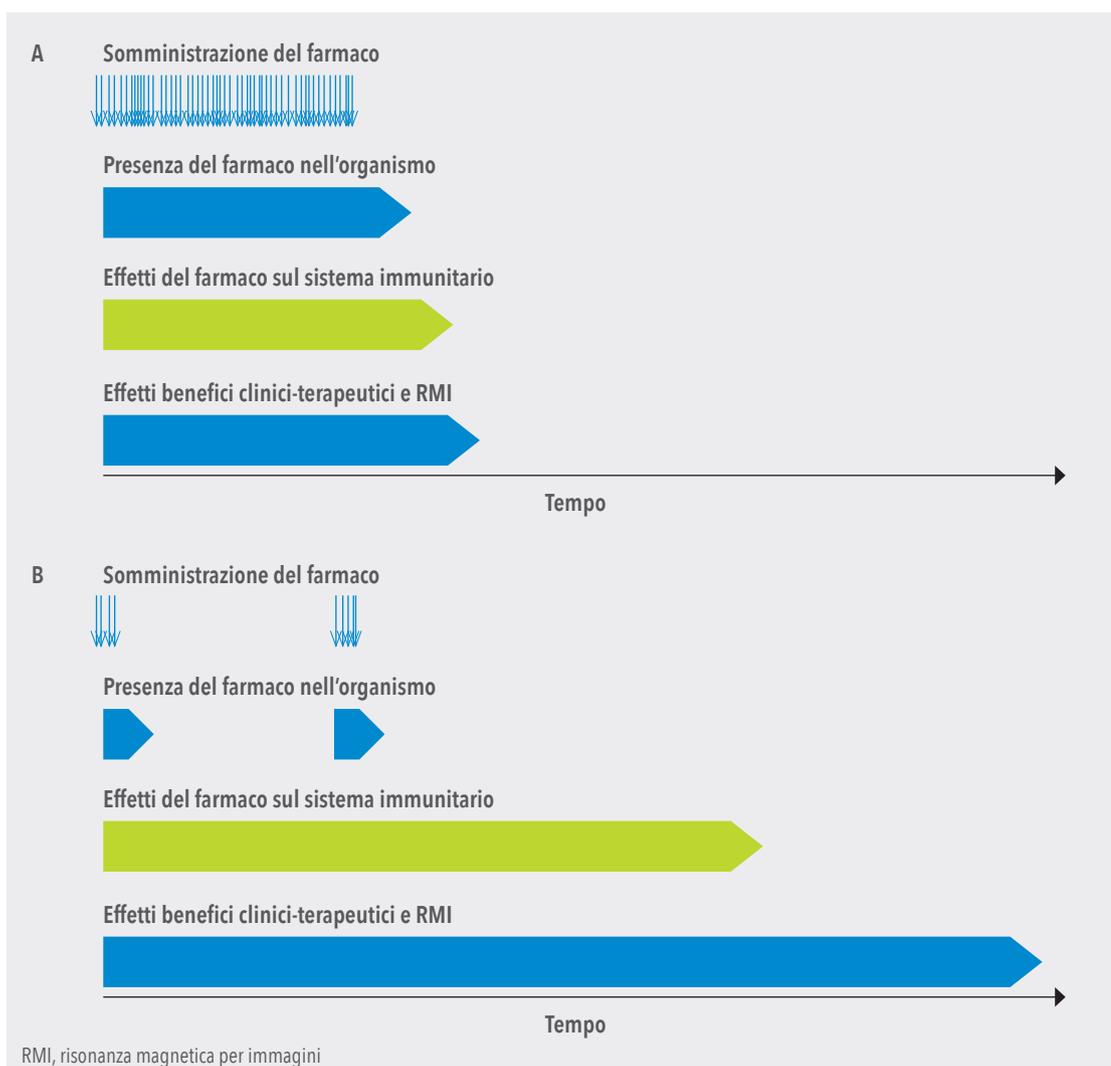
In conclusione quindi tutti i dati derivati da studi di *real-life* sottolineano l'importanza di un'*escalation* precoce nei pazienti *non-responder* ai farmaci di I linea: sebbene non vi sia ad oggi un *sequencing* terapeutico sicuramente migliore dell'altro, non vi è dubbio che la strategia di *switch* "verticale", qualora precoce e costruita sul singolo paziente sulla base della valutazione dei suoi fattori prognostici e del rapporto rischio/beneficio del farmaco proposto, sia da considerare la strategia terapeutica ottimale in quei pazienti che dimostrino una risposta non ottimale al primo trattamento proposto.

### Strategia "Early High Effective" (EHE)

La strategia terapeutica da adottare nei pazienti con indici prognostici negativi dovrebbe ricadere sull'uso precoce e *naïve* di farmaci ad elevata efficacia, che inducano una risposta terapeutica rapida e altamente efficace con un mantenimento dello stato di risposta nel lungo termine.

Una proposta di categorizzazione dei trattamenti EHE prevede immunomodulazione e immunosoppressione a lungo termine che richiede la continua somministrazione della terapia (fingolimod e natalizumab) rispetto ad una terapia a breve durata di somministrazione che induca una risposta terapeutica mantenuta nel tempo: ad es. mitoxantrone è un immunosoppressore non selettivo che è stato largamente utilizzato in passato come strategia di *induction*, seguito da un farmaco a più bassa efficacia; più recentemente lo sviluppo di alemtuzumab e cladribina ha sviluppato il concetto di terapia immunoriconstitutiva pulsata (*pulsed-IRT*), cioè la somministrazione di un farmaco ad elevata efficacia, seguito da un lungo periodo di osservazione "senza" terapia fino al momento in cui riappare attività di malattia (Figura 3).

Non vi è dubbio che la terapia che meglio descrive la strategia di *pulsed-IRT* sia rappresentata dal trapianto autologo di cellule staminali emolinfopoietiche (AH SCT), ma il meccanismo di azione e la modalità di somministrazione di alemtuzumab e cladribina assurgono a questo ruolo anche questi due farmaci, naturalmente con un profilo di efficacia diversa, in particolare in termini di raggiungimento di uno stato di non evidenza di attività di malattia (*No Evidence of Disease Activity* - NEDA), declinabile secondo



**Fig.3** - Concetto di Immunosoppressione/immunomodulazione continua (A) e Terapia Immunoricostruttiva (B).

i diversi parametri di risposta terapeutica presi in considerazione (ricadute cliniche, progressione di disabilità, attività di malattia alla risonanza magnetica, atrofia cerebrale, progressione di danno cognitivo, biomarcatori di danno neuronale come neurofilamenti sierici, ecc.).

Differente è invece l'inquadramento di ocrelizumab, poiché è definibile sia immunosoppressore cronico, sia *pulsed-IRT* data la sua frequenza di somministrazione semestrale, ma non è chiaro quale sia la durata di azione del farmaco stesso in termini di durata di NEDA oltre i 6 mesi, per cui viene attualmente utilizzato alla stregua di fingolimod e natalizumab, cioè cronicamente con infusioni ogni 6 mesi.

### Escalation versus Early High Effective

Nel 2019 è stato pubblicato un lavoro svolto dal consorzio MS-base che ha confrontato le due strategie terapeutiche

in 21 diverse nazioni, per un totale di 68 centri SM. I pazienti considerati eleggibili per il confronto erano 9452. Dopo un *matching* per *propensity score* sono stati confrontati 380 pazienti trattati con approccio *escalation* (Interferone o Glatiramer Acetato come prima terapia) *versus* 235 pazienti trattati con EHE (Fingolimod, Natalizumab o Alemtuzumab come prima terapia). L'*outcome* di analisi era il passaggio a fase progressiva di malattia: dall'analisi è risultato che le terapie EHE hanno ridotto del 44% il rischio di passaggio a fase progressiva di SM ( $p=0,046$ ), già ad un *follow-up* medio di circa 5 anni. Il dato ha mantenuto una significatività anche considerando quei pazienti che avevano iniziato una terapia con Interferone o Glatiramer Acetato, ma poi erano passati nei primi anni a terapie ad elevata efficacia come Mitoxantrone o Ciclofosfamide.

Sempre nel 2019 un altro lavoro ha confrontato *escalation* ed EHE. In questo lavoro sono stati retrospettivamente

analizzati i dati di 592 pazienti, di cui 104 trattati con anticorpi monoclonali come prima terapia (EHE) e 488 con Interferone, Glatiramer Acetato o farmaci orali (approccio *escalation*). I due gruppi erano disomogenei per caratteristiche basali, dato che l'approccio EHE è stato riservato a pazienti con una maggiore attività infiammatoria di malattia: il tasso annualizzato di ricadute (ARR) pre-terapia era 1,7 per i pazienti trattati con EHE, e 0,7 per quelli ESC.

Nonostante un fattore prognostico più negativo, i pazienti avviati a EHE hanno un ARR più basso nel *follow-up*: 0,16 nel gruppo ESC e 0 nell'EHE ( $p = 0,02$ ). Soprattutto, il gruppo EHE mostra un ridotto rischio (del 30% circa) di accumulo irreversibile di disabilità.

Un ulteriore recente studio dimostra che l'approccio EHE offre dei vantaggi rispetto a ESC: nello studio RE-LODIMS di Paolicelli et al. già precedentemente citato, l'approccio iniziale con EHE (in questo caso fingolimod) riduce la probabilità di progressione di disabilità rispetto ad un approccio ESC (interferone).

### Inerzia terapeutica

Che si tratti di iniziare una terapia o di cambiare farmaco in caso di non risposta, il clinico deve essere conscio del rischio di cadere in un atteggiamento definito "inerzia terapeutica".

Per inerzia terapeutica si intende il non iniziare una terapia adeguata alle caratteristiche prognostiche della malattia quando ciò sarebbe necessario, o il non aumentare dose/

potenza del trattamento quando il paziente non è in un regime terapeutico ottimale.

Nel 2018 è stato pubblicato uno studio in cui ad un gruppo di neurologi erano presentati 20 casi clinici di persone con SM in cui si verificavano vari scenari di risposta insoddisfacenti in pazienti in DMD di I linea. L'obiettivo era verificare in quanti e quali scenari il neurologo ricadeva in uno stato di inerzia terapeutica, cioè non decideva nel caso clinico di passare a terapia di II linea. Allo studio hanno risposto 64 esperti di SM e 32 neurologi generali. L'inerzia terapeutica è stata presente nel 69% dei casi quando venivano sottoposti a neurologi generali e, sorprendentemente, ben nel 47% dei casi quando ad effettuare una scelta erano gli esperti di SM. In particolare, lo scenario in cui più frequentemente gli esperti di SM andavano incontro a inerzia terapeutica era la presenza, durante terapia di I linea, di 1 ricaduta e 1 lesione attiva alla risonanza magnetica.

Le cause possibili di inerzia terapeutica sono plurime, legate a fattori di personalità e cultura del medico, caratteristiche cliniche o di attitudine del paziente, o contingenze pratiche, e sono elencate nella tabella 1, adattata da una review di Saposnik e Montalban sull'argomento.

### Conclusioni

Le strategie terapeutiche per la cura della persona con Sclerosi Multipla sono radicalmente cambiate negli ultimi anni grazie alla disponibilità di nuovi farmaci con differenti meccanismi d'azione e gradi di efficacia.

Fattori correlati al medico	Fattori correlati al paziente	Fattori sanitari
Incapacità di fissare degli obiettivi chiari	Demografici (e.g. età avanzata)	Mancanza di linee guida
Errori nella valutazione del rischio	Interpretazione errata dell'attività clinica (e.g. attacchi non disabilitanti)	Copertura e finanziamenti per DMT (governo, sistema sanitario, etc.)
Incapacità di identificare comorbilità che influenzano gli <i>outcome</i> clinici	Attività radiologica	Mancanza di pianificazione delle visite
Sottovalutazione dei bisogni del paziente	Scarsa propensione al cambiamento	Mancanza di piani di emergenza per i pazienti che manifestano sintomi nuovi
Bassa tolleranza all'incertezza terapeutica	Malattia mentale concomitante (e.g. depressione con effetti sulla cura di sé)	Risorse limitate (e.g., spazi clinici per la SM, appuntamenti non disponibili, scarsa capacità clinica e RMI)
Scarsa propensione a rischi non noti/status quo	Effetti collaterali dei nuovi DMT	Costi elevati
Comportamento di emulazione (seguire una precedente ed errata decisione di un collega)	Scarsa comunicazione	Mancanza di coordinazione dei servizi sanitari
Approccio nichilista	Mancanza di fiducia	
Gap conoscitivo (mancanza di conoscenza delle linee guida cliniche)		

**Tab.1** - Fattori determinanti inerzia terapeutica.

DMT, farmaci modificanti la malattia

Mentre per pazienti con fattori prognostici positivi all'esordio può essere proposta una strategia di *escalation*, la presenza di fattori prognostici negativi o intermedi dovrebbe far optare alla scelta di una strategia *Early High Effective*; in questa strategia, in base a fattori legati al farmaco in analisi e alla propensione al rischio del paziente può essere adottata una strategia di immunosoppressione con-

tinua piuttosto che una strategia di induzione o *pulsed*-IRT. Qualunque sia la scelta iniziale è comunque necessaria una continua rivalutazione del paziente per verificarne la risposta terapeutica ed adattare la strategia terapeutica, evitando un atteggiamento di inerzia che può comportare maggiori rischi per il paziente di progressione di disabilità e peggiori *outcomes* clinici.

## Bibliografia

- Brown JW, Coles A, Horakova D, et al. Association of initial disease-modifying therapy with later conversion to secondary progressive multiple sclerosis. *JAMA* 2019;321(2):175-187.
- Harding K, Williams O, Willis M et al. Clinical outcomes of escalation vs early intensive disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2019; 76(5): 536-541.
- He A, Spelman T, Jokubaitis V, et al. Comparison of switch to fingolimod or interferon beta-1a/glatiramer acetate in active multiple sclerosis. *Jama Neurol* 2015;72(4):405-13.
- O'Connor PJ, Sperl-Hillen JAM, Johnson PE, et al. Clinical inertia and outpatient medical errors. In: Henriksen K, Battles JB, Marks ES, Lewin DI, editors. *Advances in patient safety: from research to implementation*. (Vol. 2), Rockville, MD: Concepts and Methodology (2005).
- Paolicelli D, Lucisano G, Manni A et al. Retrospectively acquired cohort study to evaluate the long-term impact of two different treatment strategies on disability outcomes in patients with relapsing multiple sclerosis (RE.LO.DI.MS): data from the Italian MS Register. *J Neurol* 2019;266(12):3098-3107.
- Prosperini L, Gianni C, Leonardi L, et al. Escalation to natalizumab or switching among immuno-modulators in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012;18(1):64-71.
- Rotstein D, Montalban X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2019;15(5):287-300.
- Saposnik G, Montalban X, Selchen D, et al. Therapeutic inertia in multiple sclerosis care: a study of canadian neurologists. *Front Neurol* 2018;9:781.
- Saposnik G, Montalban X. Therapeutic inertia in the new landscape of multiple sclerosis care. *Front Neurol* 2018;9:174.
- Sorensen PS, Sellebjerg F., Pulsed immune reconstitution therapy in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2019;12:1-16.
- Spelman T, Kalincik T, Zhang A, et al. Comparative efficacy of switching to natalizumab in active multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol* 2015;2(4):373-87.
- Wakeford C, Ye X, Pike J, et al. Changing disease modifying therapy switching dynamics for relapsing-remitting multiple sclerosis patients" - ECTRIMS Online Library. 2017; 200339; P684.

# Gravidanza e Sclerosi Multipla

Monica Margoni  
Università degli Studi di Padova

La sclerosi multipla (SM) è una malattia infiammatoria cronica autoimmune demielinizzante e neurodegenerativa del sistema nervoso centrale, che colpisce in maggior misura donne in età fertile. La diagnosi di SM può quindi far sorgere nella donna molte domande inerenti un'eventuale gravidanza. Risulta quindi fondamentale che le pazienti abbiano accesso ad informazioni dettagliate e ricevano il supporto di un neurologo qualificato nell'ambito della SM.

In quest'era nella quale abbiamo a disposizione numerose opzioni terapeutiche, la comunicazione e quindi la personalizzazione della terapia sono interconnesse alle progettualità delle pazienti ed al loro desiderio di maternità.

Questo tema ha un impatto estremamente rilevante sulla qualità della vita di una donna ed una attenta pianificazione della gravidanza risulta quindi fondamentale non solo per selezionare la migliore terapia per la paziente nelle fasi precoci di malattia, ma anche per garantire una adeguata sospensione o modifica del trattamento di prevenzione.

Uno dei primi concetti da chiarire sin dall'inizio della relazione terapeutica con la donna fertile neo-diagnosticata è che, in generale, la SM non compromette la gravidanza e non ha effetti negativi sul bambino.

L'atteggiamento dei neurologi nei confronti della maternità è sicuramente mutato nel corso degli anni, in particolare in seguito alla pubblicazione dei risultati dello studio *Pregnancy In Multiple Sclerosis (PRIMS)*, uno studio osservazionale prospettico multicentrico europeo volto a determinare l'effetto della gravidanza, del *post-partum* e dell'allattamento sulla malattia. Dallo studio emerge la possibilità di una gravidanza e che questa non modifica l'andamento a lungo termine della malattia (Figura 1). La gravidanza deve quindi essere attentamente pianificata con il proprio neurologo tramite un monitoraggio clinico-radiologico che permetta di raggiungere la condizione ottimale per intraprendere tale percorso.

Questo concetto è stato ulteriormente rafforzato dalle

recenti linee guida ECTRIMS/EAN sul trattamento farmacologico della SM, dove sono stati forniti ulteriori accorgimenti sull'approccio alle donne con SM e gravidanza, e sulla gestione delle situazioni più complesse in relazione all'attività di malattia.

Fino allo scorso anno, sulla base delle evidenze cliniche e sperimentali a disposizione, l'indicazione da scheda tecnica di tutte le terapie, era quella di sospendere il trattamento in corso, prima dell'avvio del concepimento.

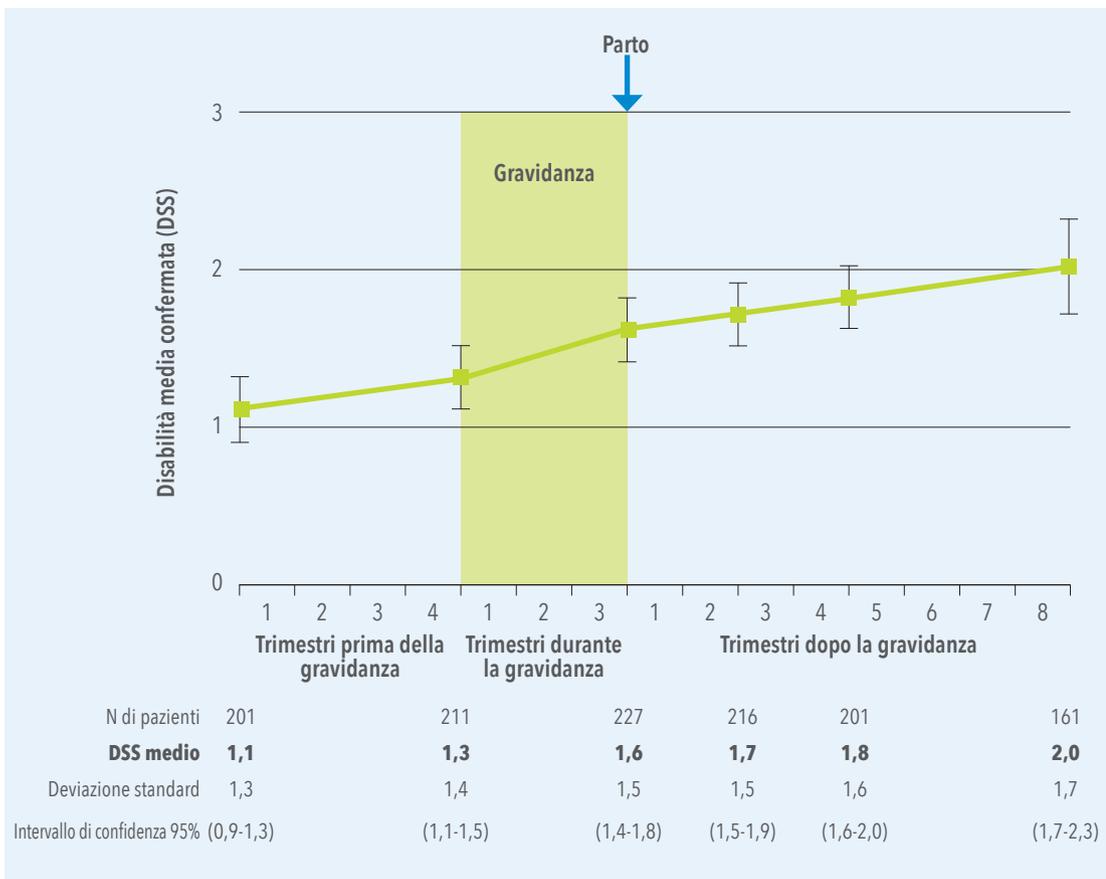
Quest'anno vi sono state tuttavia delle importanti modifiche nella scheda tecnica del glatiramer acetato e dell'interferone beta. Infatti, per quanto riguarda glatiramer acetato, a seguito dall'analisi di Farmacovigilanza effettuata su più di 2.000 casi, è stato approvato il suo uso durante tutta la durata della gravidanza, in base al rapporto rischio/beneficio per la donna.

Per quanto riguarda l'interferone beta, un ampio numero di dati, derivati da registri e dall'esperienza *post-marketing*, non ha evidenziato un aumentato rischio delle maggiori anomalie congenite a seguito dell'esposizione all'interferone beta prima del concepimento o durante il primo trimestre di gravidanza. L'esperienza relativa all'esposizione durante il secondo e terzo trimestre è invece molto limitata. Se clinicamente necessario, è quindi ora possibile considerare l'uso dell'interferone beta durante la gravidanza.

Queste novità aprono importanti riflessioni ed opportunità, come ad esempio il loro utilizzo come *bridge therapies* in quelle situazioni in cui è necessario continuare un trattamento durante la gravidanza, che permetta di mantenere stabile la malattia.

Un altro importante aspetto dell'interferone beta risiede nel suo possibile utilizzo durante l'allattamento. Infatti, le caratteristiche chimiche/fisiologiche dell'interferone beta, hanno suggerito che i livelli di interferone beta-lacresciti nel latte materno siano trascurabili.

Inoltre, sono stati condotti diversi studi osservazionali *post-marketing*, relativi all'utilizzo di alcuni trattamenti (i.e. dimetilfumarato, natalizumab) durante la gravidan-



**Fig.1** - Disabilità media confermata, valutata con la scala DSS (Kurtzke's Disability Status Scale), nell'anno precedente la gravidanza, durante la gravidanza e nei due anni post-parto in 227 donne con sclerosi multipla (studio PRIMs).

za che suggeriscono delle procedure da adottare in particolari situazioni.

In conclusione, a fronte di un incremento delle opzioni terapeutiche nella SM e delle indicazioni a trattare precocemente la malattia, la comunicazione e la condivisione del percorso non solo terapeutico ma anche familiare con la paziente diventano fondamentali.

La pianificazione della maternità diventa un processo atto a non modificare la qualità di vita della paziente, con l'obiettivo di garantire una gravidanza in un momento ottimale ossia quando la malattia è stabilizzata.

### Bibliografia

- Amato MP, Portaccio E. Fertility, pregnancy and childbirth in patients with multiple sclerosis: impact of disease-modifying drugs. *CNS Drugs* 2015;29(3):207-220.
- Bove R, et al. Management of multiple sclerosis during pregnancy and the reproductive years: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2014;124(6):1157-1168.
- Confavreux C, et al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *N Eng J Med* 1998;339:285-291.
- Hughes SE, et al. Predictors and dynamics of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014;20(6):739-46.
- Miller DH, et al. Pregnancy, sex and hormonal factors in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014;20(5):527-536.
- Pozzilli C, Pugliatti M. An overview of pregnancy-related issues in patients with multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2015; 22 (Suppl 2):34-9.
- Saraste M et al. Clinical and immunologic evaluation of women with multiple sclerosis during and after pregnancy. *Gend Med* 2007;4(1):45-55.
- Vukusic S et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMs study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain* 2004;127(Pt 6):1353-60.

La SM può inoltre aggiungere perplessità sulla propria capacità di essere un buon genitore, portando ad un senso di inadeguatezza. Nel processo di pianificazione può quindi essere importante che la paziente possa appoggiarsi a figure di riferimento, come uno psicologo, e/o confrontarsi con altre mamme che vivono o hanno affrontato la maternità con la SM.

In conclusione, la SM non rappresenta un ostacolo alla creazione di una famiglia, ma condividere un percorso con la paziente risulta fondamentale per la realizzazione della genitorialità.

# Nuove prospettive terapeutiche per la Sclerosi Multipla

Bonaventura Ardito

*Direttore UO di Neurologia e Responsabile Centro Malattie Demielinizzanti dell'Ospedale della Murgia "F. Perinei" di Altamura, Bari*

## Introduzione

Il trattamento della Sclerosi Multipla (SM) con farmaci modificanti la storia naturale della malattia come gli immunomodulanti e gli immunosoppressivi pone numerosi problemi non ancora risolti sia sul piano dell'efficacia che della sicurezza e della tolleranza a lungo termine.

Nel corso degli anni, tra i neurologi esperti di SM, si è assistito ad un crescente approccio globale e multidisciplinare, nella gestione della malattia.

La maggiore consapevolezza di trovarsi di fronte ad una malattia cronica ed invalidante ha portato i neurologi ad un intervento terapeutico sempre più precoce, incisivo, aggressivo, personalizzato, oserei dire sartoriale; da incentrare lo sguardo solo sulla malattia si è passati a considerare soprattutto il paziente affetto dalla malattia quindi nella scelta terapeutica sono entrati altri fattori, un tempo secondari, come l'età, il lavoro, il desiderio di una gravidanza, le abitudini di vita, il progetto personale di vita, le relazioni, lo stato timico ecc.

## Nuova opzione terapeutica

L'alleanza terapeutica tra il medico ed il paziente affetto da SM, al fine di rafforzare l'aderenza alla terapia, con i numerosi nuovi farmaci immessi sul mercato negli ultimi anni, è stata rafforzata dalla piena condivisione nella pianificazione e nella gestione del monitoraggio clinico, strumentale e di laboratorio del trattamento, al fine di evitare complicanze ed eventi avversi talvolta anche gravi provocati dalle nuove terapie.

Uno dei farmaci più interessanti per quanto concerne il meccanismo d'azione, più efficaci e più complianti immessi sul mercato è rappresentato da Ocrelizumab.

Ocrelizumab è un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato anti-CD20 che si lega appunto selettivamente alle cellule B esprimenti il CD20. Il CD20 è un antigene di superficie presente sulle cellule pre-B, sulle cellule B mature e sulle cellule B della memoria, ma che non risulta espresso sulle cellule staminali linfoidi e sulle plasmacellule.

I meccanismi precisi con cui Ocrelizumab esercita i suoi effetti clinici non sono stati del tutto chiariti, ma si suppone che implicino l'immunomodulazione attraverso la riduzione del numero e della funzione delle cellule B esprimenti CD20.

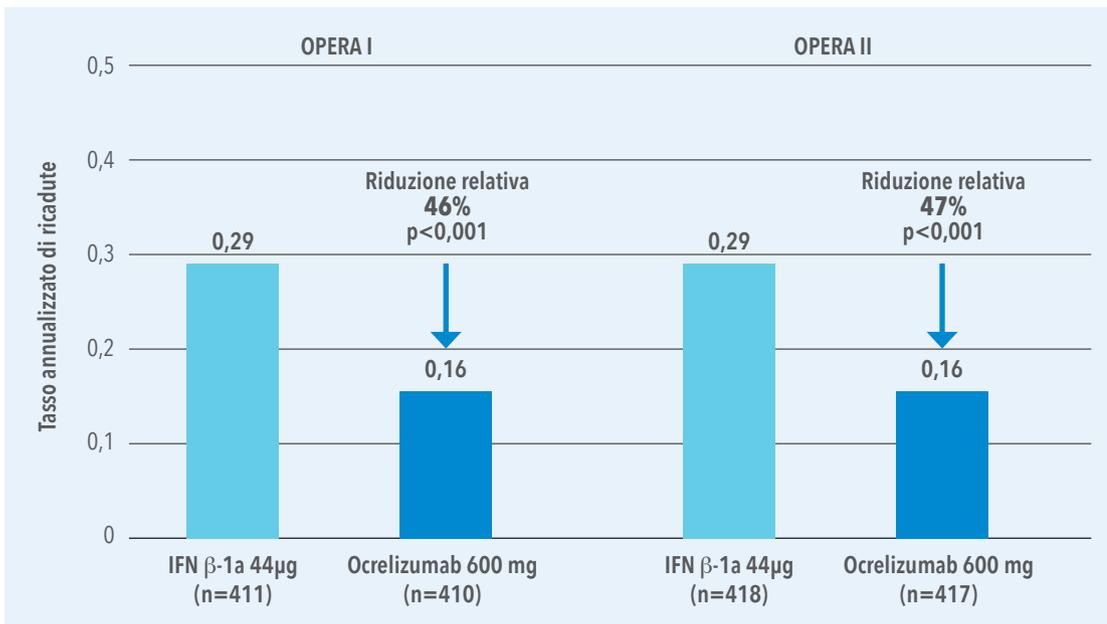
## Indicazioni

L'indicazione all'utilizzo di Ocrelizumab, al dosaggio di 600 mg ogni sei mesi, è per pazienti adulti affetti da forme recidivanti di sclerosi multipla (SMR) con malattia attiva definita in base alle caratteristiche cliniche o radiologiche; 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.

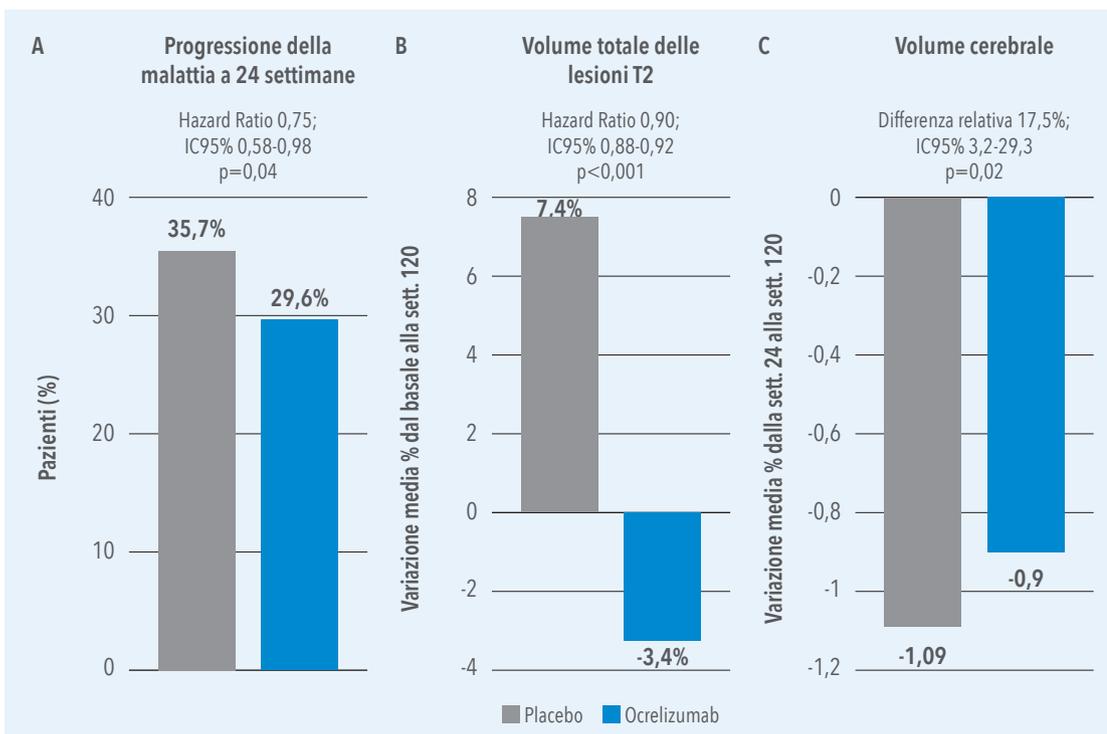
Gli studi clinici di fase III che hanno permesso la registrazione di Ocrelizumab sono stati Opera I e II ed Oratorio. Opera I e II hanno arruolato pazienti con forma recidivante di SM e hanno certificato, mettendo a confronto Ocrelizumab con Interferone beta-1a ad alto dosaggio, una riduzione del tasso annualizzato di ricadute del 50% (Figura 1).

Oratorio invece, ha reclutato pazienti con forme primariamente progressive di SM, confrontando Ocrelizumab con Placebo e ha messo in evidenza una riduzione del 25% della progressione della malattia, una riduzione del volume delle lesioni T2 iperintense e del tasso di atrofia del 17,5% a favore di Ocrelizumab (Figura 2).

Rispetto ai farmaci finora usati nelle forme recidivanti, Ocrelizumab, avendo dimostrato sia negli studi di registrazione che nella pratica clinica, una capacità di ridurre i sintomi della malattia, con un'efficacia superiore all'interferone beta-1a ad alte dosi, preservando maggiormente le funzioni cognitive dei pazienti e l'impatto della malattia neurodegenerativa sulla qualità della vita, ha indotto sia l'Agenzia Europea (EMA) sia l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), a raccomandare l'utilizzo anche in prima battuta nelle forme che si manifestano come più aggressive.



**Fig.1** - Tasso annualizzato di ricadute a 96 settimane negli studi Opera I e Opera II, due studi identici di fase III, in cui, rispettivamente, 821 e 835 pazienti con sclerosi multipla recidivante sono stati randomizzati al trattamento con ocrelizumab iv a una dose di 600 mg ogni 24 settimane o interferone beta-1a sc a una dose di 44 µg tre volte a settimana per 96 settimane.



**Fig.2 - A)** Percentuale di pazienti con progressione della malattia confermata a 24 settimane **B)** Variazione del volume totale delle lesioni iperintense in T2 dal basale alla settimana 120, valutate mediante MRI. **C)** Variazione del volume cerebrale dalla settimana 24 alla settimana 120, valutato mediante MRI. Risultati dello studio ORATORIO, studio di fase III, in cui 732 pazienti con sclerosi multipla primariamente progressiva sono stati randomizzati al trattamento con ocrelizumab iv a una dose di 600 mg o placebo ogni 24 settimane per almeno 120 settimane.

## Tollerabilità

Le reazioni avverse al farmaco più importanti e segnalate con maggiore frequenza sono, reazioni legati all'infusione (IRR Infusion-Related Reaction) di grado lieve-moderato, con una frequenza dal 34 al 40% e, infezioni delle vie aeree superiori di grado lieve-moderato.

Nei diversi studi sulla forma recidivante (SMR) e sulla

SM primariamente progressiva, i sintomi associati a IRR hanno incluso, a titolo esemplificativo ma non esaustivo: prurito, rash cutaneo, orticaria, eritema, vampate, ipotensione, piressia, affaticamento, cefalea, capogiri, irritazione della gola, dolore orofaringeo, dispnea, edema faringeo o laringeo, nausea, tachicardia.

Un vantaggio considerevole nell'utilizzo di Ocrelizumab

è rappresentato dalla modalità di somministrazione; esso viene somministrato ogni sei mesi; il trattamento iniziale viene suddiviso in due sessioni, a due settimane di distanza; a ciascuna di queste sessioni, il paziente riceve 300 mg di Ocrelizumab su un tempo di infusione di almeno 2,5 ore. Tutte le seguenti infusioni sono date come singola infusione di 600 mg, della durata di almeno tre ore, ogni sei mesi. Un altro importante punto a favore di questa molecola è il monitoraggio di laboratorio non particolarmente frequente e la scarsità di eventi avversi gravi.

Nella nostra pratica clinica quotidiana raccogliamo un notevole grado di soddisfazione, nell'utilizzo di Ocrelizumab, soprattutto da parte dei pazienti che hanno shiftato da terapie immunomodulanti somministrate con iniezioni s.c. plurisettimanali e/o da quelli costretti a controlli di laboratorio ravvicinati.

Per quanto concerne l'efficacia, i dati della *real-life*, nella

nostra esperienza, sono in linea con le attese degli studi di registrazione e sovrapponibili a molte altre molecole immesse sul mercato negli ultimi anni, sia orali che iniettivi.

Gli eventi avversi più frequentemente segnalati cui sono andati incontro i pazienti in trattamento con Ocrelizumab sono le reazioni allergiche durante l'infusione, facilmente gestibili con steroidi e antistaminici, le infezioni delle alte vie aeree e delle vie urinarie e alcuni casi di neoplasie.

Alla luce dei dati della letteratura scientifica, dei dati, sempre più numerosi di *real-life* e della nostra esperienza clinica quotidiana possiamo affermare che tale farmaco rappresenta una valida opzione terapeutica nelle forme più gravi di malattia ad andamento relapsing-remitting e l'unica possibilità terapeutica, ad oggi, per le forme progressive; il gradimento da parte dei pazienti deve incrociarsi con le caratteristiche della malattia, i dati di neuroimaging, le comorbidità presenti e potenziali.

### **Bibliografia**

- Hauser SL, et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine* 2017;376(3):221-234.
- Kappos L, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2011;378(9805):1779-1787.
- Montalban X, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine* 2017;376(3):209-220.

# Cefalea e Sclerosi Multipla

Bonaventura Ardito

Direttore UO di Neurologia e Responsabile Centro Malattie Demielinizzanti dell'Ospedale della Murgia "F. Perinei" di Altamura, Bari

Il dolore definito come una "spiacevole esperienza sensitiva associata ad un concomitante o potenziale danno tissutale o descritta in ragione di questo danno" è spesso un problema prioritario nella SM (Sclerosi Multipla).

La frequenza della comparsa di dolore nella SM varia dal 30 al 50% e non è correlata al livello di disabilità, è più comune nei pazienti più avanti negli anni, con esordio di malattia più tardivo o con la forma progressiva.

La durata del dolore può essere transitoria quando è associato ad una ricaduta della malattia (p.e. una neurite ottica), con tendenza, però, a divenire persistente in relazione alla progressione della malattia; cronica quando è presente da più di un mese in maniera continuativa.

Le sindromi dolorose, classificabili secondo un criterio fisiopatologico, possono essere generalmente distinte in:

- sindromi da dolore nocicettivo
- sindromi da dolore neuropatico
- sindromi da dolore psicogeno

Il dolore nocicettivo (somatico o viscerale) deriva dalla attivazione dei nocicettori presenti a livello delle ossa, dei muscoli o di qualsiasi parte del corpo; la caratteristica del dolore nocicettivo è di essere descritto come acuto, pulsante, assillante e penoso.

Il dolore neuropatico è caratterizzato da una ipereccitabilità in aree danneggiate del sistema nervoso, sia a livello centrale che periferico, è descritto come un dolore intenso e di lunga durata, in grado di condizionare seriamente la qualità della vita o la capacità lavorativa del soggetto; non può essere catalogato in base ad una singola entità o diagnosi ma rappresenta una varietà di sindromi ed un gruppo eterogeneo di quadri etiologicamente differenti che condividono però determinati sintomi e segni.

Il dolore psicogeno è definibile invece come la presenza di una reazione inappropriatamente esagerata a fronte della presenza di uno stimolo doloroso.

Nella SM i meccanismi più probabilmente implicati sono quelli dovuti alla modificazione dei canali ionici in conseguenza dei fenomeni di demielinizzazione e della distribuzione delle lesioni stesse lungo le vie sensitive; è

possibile che anche lesioni localizzate nel sistema nervoso periferico, come per esempio una placca localizzata nella zona pontina di ingresso radicolare del V paio, possa essere causa di dolori con le caratteristiche di una nevralgia trigeminale.

La coesistenza di problematiche cognitive e di disturbi dell'umore sono da considerarsi come fattori amplificanti la percezione del dolore.

La cefalea è un tipo di dolore molto frequente nei pazienti con SM, ma il suo riconoscimento, è spesso sottostimato e soprattutto è quasi sempre escluso dagli studi epidemiologici nella SM.

Riprendendo vari studi sulla incidenza del dolore, alcuni anche datati, nel corso della valutazione di un paziente con SM emergono dati di un certo interesse:

1. Il 43% di 1672 pazienti intervistati lamenta dolore al momento della valutazione, escludendo però cefalea, neurite ottica, dolore somatico e dolore alla schiena (*Solaro, Colombo 2004*)
2. Il 45% dei pazienti ricoverati per problematiche cliniche acute lamenta dolore ad esclusione della cefalea (*Stenager 1991*)
3. Il 54% dei pazienti ricoverati per un ciclo di riabilitazione, lamenta dolore sempre ad esclusione della cefalea (*Wade 2004*)
4. Il 51% di 643 pazienti valutati con sondaggio postale, lamenta un dolore di tipo neuropatico e il 46% cefalea nel mese precedente; nel 32% entrambi i sintomi erano presenti (*Moisset 2013*)

Le sindromi dolorose più frequentemente lamentate sono:

- La nevralgia trigeminale, sindrome di Lhermitte (dolore centrale intermittente di tipo neuropatico).
- Le disestesie dolorose delle estremità (dolore centrale continuo neuropatico).
- Gli spasmi tonici dolorosi (dolore muscolo-scheletrico).
- Altre sindromi dolorose (dolore misto, cefalea).

La Sclerosi Multipla, secondo vari autori, può esordire con vari tipi di cefalea:

- Emicrania oftalmoplegica (*Galer 1990*)

- Eemicrania complicata (Evans 2001)
- SUNCT (Bogorad 2010)
- Cluster Tic (Gonzales 2012)
- Eemicrania senza aura (Fragoso 2010)

La sclerosi multipla e l'emicrania sono caratterizzate da elementi comuni significativi come la prevalenza nel sesso femminile, l'esordio in età giovanile, la preponderanza nella razza caucasica rispetto alle popolazioni africane o asiatiche; altre possibili correlazioni sono rappresentate dalla sede delle aree demielinizzanti nel sistema nervoso centrale e la demielinizzazione corticale responsabile della *spreading depression*.

Secondo un lavoro di Kister et al., pubblicato su *J Headache Pain* nel 2010, la frequenza relativa dell'emicrania nei pazienti con SM è 3 volte superiore rispetto alla popolazione di controllo (Figura 1), è associata significativamente alla nevralgia del trigemino, alla algia facciale, al segno di Lhermitte, al dolore dell'articolazione temporo-mandibolare e ad una storia pregressa di depressione.

L'emicrania non correla con la disabilità e i pazienti emicranici con sclerosi multipla sperimentano un maggior numero di disfunzioni episodiche neurologiche rispetto ai non emicranici.

L'associazione delle lesioni demielinizzanti della SM con una alterazione della soglia del dolore sono alla base della emicrania; questo pone alcuni interrogativi:

- Il dolore nell'emicrania è legato all'alterazione del sistema trigemino-vascolare da parte di meccanismi corticali e sottocorticali?
- Il sistema trigemino-vascolare può essere attivato da meccanismi infiammatori?

- Il sistema nocicettivo con soglia alterata nella SM può essere più sensibile a stimoli pro-infiammatori?
- La sensitizzazione centrale, ovvero, l'abbassamento della soglia di percezione del dolore può favorire la cronicità del dolore cefalalgico?

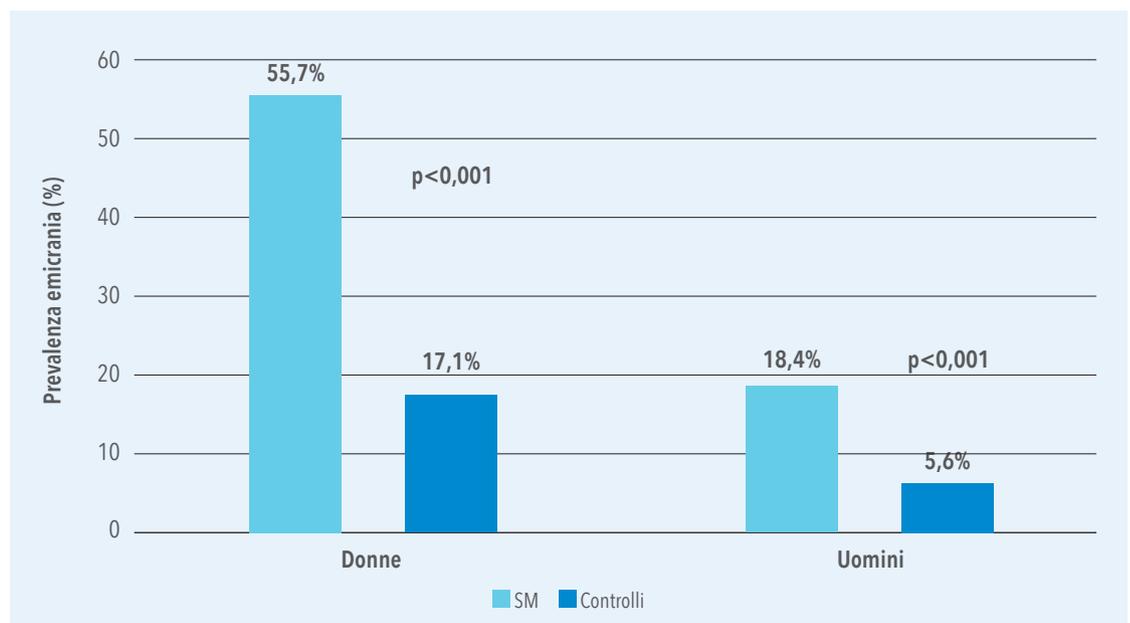
Secondo uno studio di Kister et al. pubblicato su *Multiple Sclerosis* nel 2012, i pazienti emicranici hanno un rischio più alto di sviluppare SM rispetto a quelli non emicranici (rischio relativo di 1,39 volte maggiore e assoluto 0,47%, che è lo 0,15% più alto dei pazienti non emicranici in un *follow-up* di 15 anni).

- La cefalea nella SM può avere una causa anatomica centrale?
- Esiste una correlazione tra la sede delle lesioni demielinizzanti e la presenza di emicrania?
- L'emicrania può essere un sintomo della SM?

L'emicrania con aura è in grado di aumentare la permeabilità di barriera, permettendo l'esposizione della mielina alle cellule T, è in grado di alterare il profilo delle citochinine, rendendo il Sistema Nervoso Centrale più suscettibile a reazioni autoimmuni; i pazienti affetti da SM con lesioni localizzate a livello della sostanza grigia periacqueduttale presentano una incidenza della emicrania quattro volte maggiore rispetto ai pazienti senza lesioni in quella sede.

Un altro aspetto da considerare è la relazione fra la presenza di aree di alterato segnale della sostanza bianca nei pazienti emicranici e l'eventuale maggiore incidenza di sviluppare una SM.

Le aree di alterato segnale sono focali, iperintense in T2 e flair, assenti in T1, possono essere puntiformi o confluenti, senza effetto massa; le sedi cerebrali più comunemente interessate sono le stesse della sclerosi multipla.



**Fig.1** - Prevalenza dell'emicrania in una popolazione di uomini e donne con e senza sclerosi multipla.

Considerando che le alterazioni di segnale alla risonanza magnetica, senza un correlato clinico configurano un quadro di RIS (Sindromi Radiologicamente Isolate), possiamo considerare la cefalea come un sintomo precoce o di esordio di SM?

Secondo un lavoro pubblicato sul *J Neurol* del 2012 di M. Absinta, M. Rocca, B. Colombo et al.

- I pazienti emicranici hanno un minor numero di lesioni della sostanza bianca e non hanno lesioni corticali rispetto ai pazienti con SMRR
- Il volume delle lesioni è minore nei pazienti emicranici rispetto ai pazienti con SMRR
- Il 60% dei pazienti con SMRR presenta lesioni corticali

Una citazione a parte merita, prima delle conclusioni, un lavoro presentato a Dallas nel corso del meeting 2019 dell'*American Committee and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS)*.

In una coorte di pazienti con sclerosi multipla, una storia di emicrania è risultata associata a disabilità più gravi e a una deambulazione significativamente più lenta.

L'emicrania è comune nei pazienti con SM, ma non è noto, se essa abbia un ruolo sul decorso della SM o sulla gravità dei sintomi della SM.

Anne M. Damian e colleghi della Johns Hopkins University hanno condotto uno studio osservazionale per esaminare le associazioni tra storia di emicrania, disabilità e funzione neurologica in pazienti con SM e per valutare se l'emicrania tende a verificarsi con altre condizioni di comorbidità nella SM.

Sono stati analizzati i dati di 289 pazienti con SM, di cui il 79% di sesso femminile, con un'età media di 49,2 anni e che hanno completato il *Multiple Sclerosis Performance Test (MSPT)*, una versione per iPad dell'*MS Functional Composite*.

Le misure di *outcome* della SM includevano la disabilità (valutata con il *Patient Determined Disease Steps*) e gli esiti neurologici oggettivi (come la velocità di deambulazione, la destrezza manuale e la velocità di elaborazione).

I pazienti hanno anche compilato un questionario sulle comorbidità, inclusa la storia di emicrania diagnosticata dal medico, diabete, ipertensione, ipercolesterolemia, malattie

cardiache, apnea del sonno, depressione e ansia.

I ricercatori hanno utilizzato modelli lineari generalizzati adattati per età, sesso, sottotipo di SM, durata di SM, anni di istruzione e indice di massa corporea per valutare l'associazione tra la storia dell'emicrania e gli esiti della SM.

Rispetto ai pazienti con SM senza emicrania, gli emicranici (n = 65) tendevano a essere più giovani (età media 44,3 anni vs 50,4 anni) ed erano più propensi a essere sovrappeso o obesi (73,9% vs 51,6%). Inoltre, i pazienti con SM ed emicrania avevano una maggiore probabilità di avere una storia di depressione (46,2% vs 24,2%), ansia (30,8% vs 18,8%) e disabilità grave piuttosto che lieve (odds ratio 3,08; IC al 95% 9,20-10,4).

Anche l'emicrania era associata a una deambulazione significativamente più lenta (9,08% più lenti, IC al 95% 0,82 -18,77), mentre non era associata alla capacità di elaborazione o alla destrezza manuale.

Se venisse confermata l'associazione tra storia di emicrania e peggiore disabilità della SM, la storia dell'emicrania rappresenterebbe un fattore da tenere presente nella scelta terapeutica per la SM, secondo Damian.

I ricercatori, però, hanno fatto notare che l'emicrania è stata riportata dai pazienti e non rilevata utilizzando un questionario validato, quindi studi futuri dovrebbero indagare se le lesioni della SM alla RM differiscano tra gli emicranici e se l'emicrania possa predire la futura disabilità neurologica in pazienti con SM.

## Conclusioni

- La cefalea in genere, l'emicrania in particolare, può essere considerata come un fattore aggravante la sclerosi multipla, per esempio se si considera l'impatto sulla qualità della vita.
- I pazienti con SM ed emicrania spesso lamentano uno stato ansioso-depressivo per cui è fondamentale un approccio terapeutico bilanciato.
- Incoraggiare il trattamento sintomatico della cefalea e dell'emicrania migliora l'approccio globale al paziente con SM.
- Il trattamento profilattico della cefalea tensiva e dell'emicrania nei pazienti con SM sottoposti alla terapia con immunomodulanti migliora l'aderenza alla terapia.

## Bibliografia

- Absinta M, et al. *Patients with migraine do not have MRI-visible cortical lesions.* *J Neurol* 2012;259(12):2695-8.
- Damian A, et al. *A history of migraine headache is associated with worse disability and walking speed in a cohort of patients with MS.* ACTRIMS, 2019. Dallas, Texas. Abstract 78.
- Kister I, et al. *Migraine is comorbid with multiple sclerosis and associated with a more symptomatic MS course.* *J Headache Pain* 2010;11:417-425.
- Kister I, et al. *Increased risk of multiple sclerosis among women with migraine in the Nurses' Health Study II.* *Multiple Sclerosis* 2012;18(1):90-7.
- Solaro C, et al. *Pain and multiple sclerosis pathophysiology and treatment.* *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013;13(1):320.
- Tabby D, et al. *Headache in multiple sclerosis features and implications for disease management.* *Int J MS Care* 2013;15(2):73-80.

# Sclerosi Multipla, celiachia, vitiligine, tiroidite autoimmune e progetto di gravidanza: quale terapia neurologica per questa paziente?

Nociti Viviana

Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli", IRCCS, Roma  
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

La storia clinica della paziente iniziava nel maggio 2015, all'età di 32 aa, con insorgenza di una neurite ottica retrobulbare in occhio destro (OD) (visus=3/10), per la quale veniva ricoverata presso un altro nosocomio. Durante il ricovero veniva sottoposta, tra gli altri esami, a rachicentesi: esame chimico e microbiologico nella norma e bande oligoclonali presenti, screening autoimmune e trombotico: negativo, Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) encefalo-midollo con mdc che mostrava: "...multiple areole di alterata intensità di segnale, delle dimensioni comprese tra pochi millimetri e 12 mm, iperintense in T2 e Flair, localizzate a livello della sostanza bianca periventricolare e iuxtacorticale, senza potenzia-

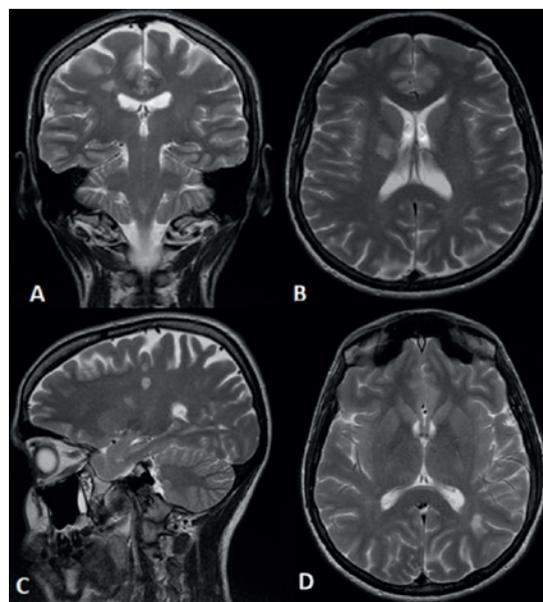
mento patologico dopo somministrazione ev del mdc" (Figura 1 A-D). Veniva sottoposta ad un ciclo di Metilprednisolone 1000 mg ev per 5 giorni, con beneficio sulla sintomatologia visiva. In anamnesi la paziente risultava affetta da malattia celiaca in trattamento con dieta priva di glutine, vitiligine e tiroidite autoimmune.

La paziente veniva dimessa con diagnosi di "possibile malattia demielinizante del sistema nervoso centrale" e indicazione a ripetere una nuova RMN encefalo-midollo con mdc a distanza di 6 mesi. Nel novembre 2015, la nuova RMN documentava la presenza di "un'area di nuova insorgenza iperintensa in T2, in assenza di potenziamento dopo mdc, nella sostanza bianca periventricolare sn. Non aree di alterato segnale midollare" (Figura 2A-D). Veniva formulata la diagnosi di sclerosi multipla (SM) e proposta terapia con dimetilfumarato 240 mg x 2/die che la paziente iniziava nel gennaio 2016.

Le successive visite neurologiche di controllo così come le successive RMN encefalo-midollo con mdc, eseguite ogni 6 mesi, risultavano stabili nel tempo.

In data 22 luglio 2018 la paziente veniva condotta presso il nostro Pronto Soccorso per insorgenza acuta di vertigini soggettive, instabilità posturale, nausea e vomito, diplopia nello sguardo di lateralità dx. L'obiettività neurologica risultava nei limiti eccetto per alcune scosse di nistagmo nello sguardo di lateralità bilateralmente, un'ipofunzione del muscolo retto laterale dell'OD, una tendenza all'anteropulsione alla prova di Romberg e i riflessi osteo-tendinei (ROT) poliginetici agli arti inferiori.

Veniva quindi ricoverata presso il nostro Reparto di Neurologia dove, tra gli altri esami, eseguiva: ricerca degli anticorpi anti-Nucleo, anti-ENA, anti-dsDNA, anti-pANCA e anti-cANCA, anti-endomisio,



**Fig.1** - A-D: immagini di RMN pesate in T2 -coronale (A), assiale (B e D) e sagittale (C) - che evidenziano il carico lesionale all'esordio di malattia con lesioni demielinizzanti in sede periventricolare e iuxtacorticale.

gliadina e transglutaminasi, Fattore C3c e C4 del complemento, immunocomplessi circolanti risultati nella norma; potenziali evocati visivi risultati alterati per la risposta P100 evocata con latenza aumentata dopo stimolazione dell'OD rispetto alla stimolazione controlaterale; RMN encefalo-midollo con mdc che mostrava, a confronto con il precedente esame RM del 15 maggio 2018, la comparsa di una nuova areola di leucopatia localizzata lungo la superficie posteriore del ponte a destra senza enhancement dopo somministrazione di mdc. L'estensione dello studio al midollo risultava negativo. Si rilevava un'aspecifica minima dilatazione del canale endipendimale (< 2mm) nel tratto C5-C7 (Figura 3A-D). Per il persistere della sintomatologia vertiginosa e della diplopia, la paziente veniva sottoposta a ciclo di terapia steroidea con Metilprednisolone 1000 mg ev per 5 giorni, con beneficio clinico.

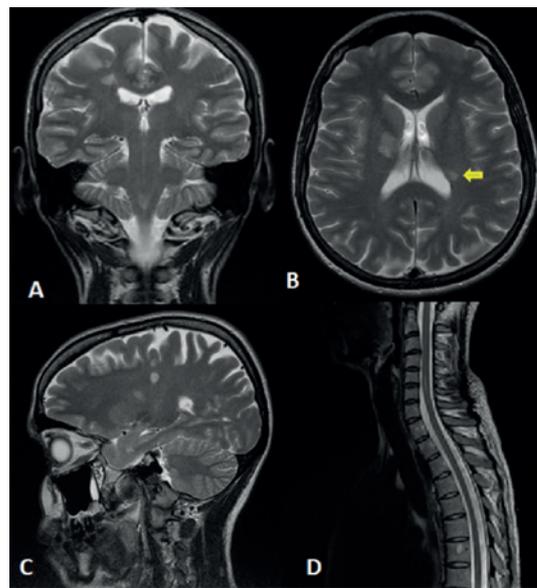
Nel settembre 2018 la paziente effettuava la prima visita presso il nostro Centro SM. Riferiva una completa regressione dei sintomi neurologici presentati durante l'ultima ricaduta di malattia.

L'esame obiettivo neurologico risultava nei limiti eccetto per minime oscillazioni multidirezionali alla prova di Romberg, alcune scosse di nistagmo nello sguardo di lateralità verso sn, ROT: ben evocabili agli arti superiori e asimmetrici (sn > dx), vivaci i rotulei con estensione dell'area riflessogena (sn > dx).

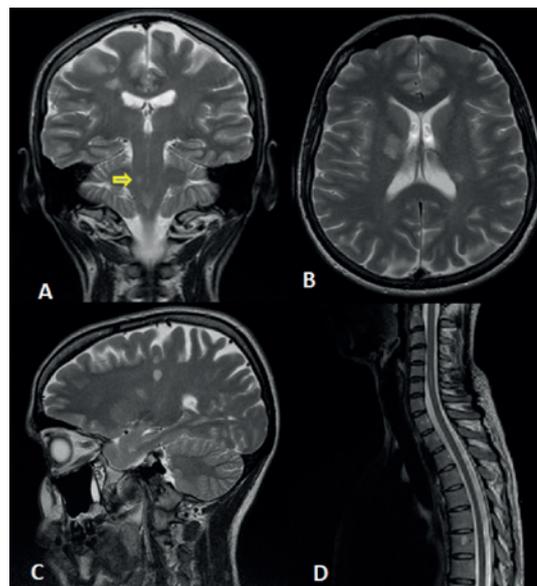
La paziente riferiva una scarsa tollerabilità alla terapia con dimetilfumarato a causa di effetti collaterali di natura gastro-intestinale, che persistevano tuttora, con conseguente bassa aderenza alla terapia in corso. Inoltre, esprimeva un desiderio di gravidanza. In merito a tale desiderio la paziente veniva informata sull'importanza di procrastinare al momento tale progetto, alla luce del recente peggioramento, fino a stabilizzazione del quadro clinico neurologico e neuroradiologico.

Alla luce della scarsa tollerabilità al dimetilfumarato e, conseguentemente, della bassa aderenza alla terapia in corso, risultava necessario un cambio terapeutico. Ma quale terapia iniziare?

Considerando la bassa aderenza alla terapia, non si poteva escludere che la recente riacutizzazione di malattia fosse l'effetto della discontinuità terapeutica piuttosto che dell'inefficacia del farmaco. Peraltro, la recente riacutizzazione si era manifestata dopo anni di stabilità clinica, in assenza di un importante aumento del carico lesionale alla RMN e con pieno recupero dopo la terapia steroidea ad alte dosi. Pertanto la scelta ricadeva su un altro farmaco di prima linea. La presenza di co-morbidità di tipo autoimmune (malattia celiaca, vitiligine e tiroidite autoimmune) con-



**Fig.2** - A-C: Immagini di RMN dell'encefalo pesate in T2 -coronale (A), assiale (B) e sagittale (C). Nell'immagine 2B si osserva una nuova lesione demielinizante in sede periventricolare sn (freccia). D: immagine sagittale della RMN del midollo pesata in T2: assenza di lesioni midollari; minima dilatazione del canale endipendimale nel tratto C5-C7.



**Fig.3** - A-C: immagini di RMN dell'encefalo pesate in T2 -coronale (A), assiale (B) e sagittale (C). Nell'immagine 3A si osserva una nuova lesione demielinizante nella porzione posteriore del ponte a destra (freccia). D: immagine sagittale della RMN del midollo pesata in T2: assenza di lesioni midollari; minima dilatazione del canale endipendimale nel tratto C5-C7.

troindicava l'uso dell'interferone-beta. Il desiderio di gravidanza escludeva la teriflunomide come opzione farmacologica. Il glatiramer acetato risultava la miglior opzione terapeutica poiché non presentava controindicazioni in caso di co-morbidità autoimmune ed era l'unico farmaco per la SM approvato in gravidanza. Pertanto, la paziente iniziava terapia con glatiramer acetato 40 mg x 3/settimana, che ha ben tollerato. I successivi controlli clinici e di RMN ogni 6 mesi hanno evidenziato una stabilità clinica e neuroradiologica. Nel settembre 2019, data la stabilità del quadro clinico, la paziente riceveva il nulla osta neurologico alla realizzazione del suo progetto di gravidanza.

Nelle giovani donne affette da SM recidivante-remittente non ad alta attività di malattia, in presenza di co-morbidità di tipo autoimmune (che non necessiti di terapia

specificata) e con progetto di gravidanza, il glatiramer acetato rimane la migliore opzione terapeutica, tra i farmaci di prima linea.

### **Bibliografia**

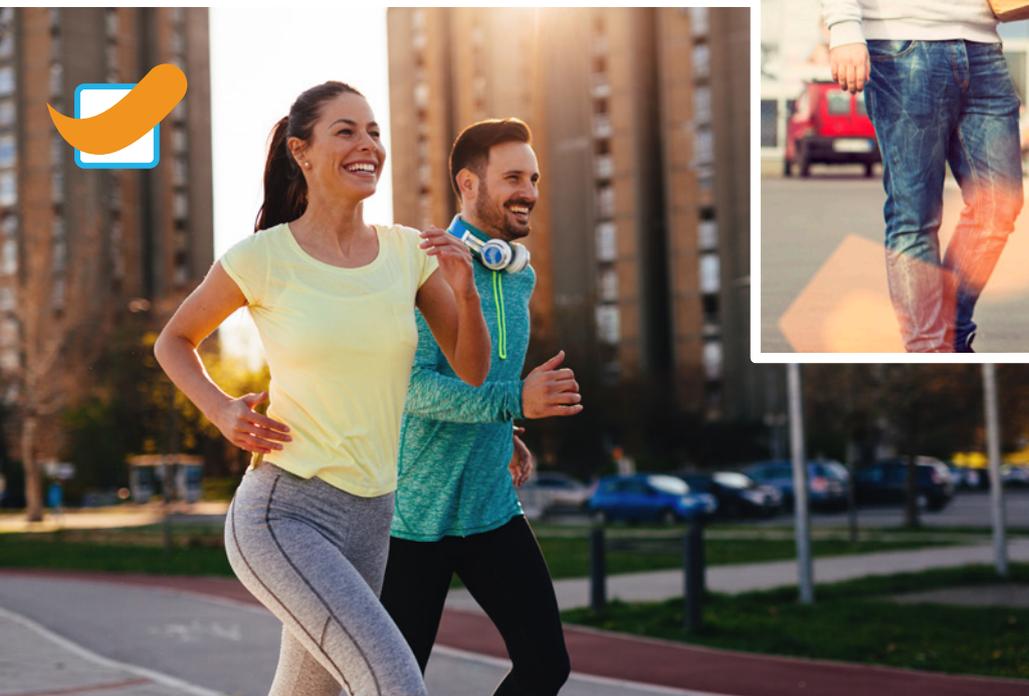
- AUBAGIO (teriflunomide) summary of product characteristics. European Medicines Agency, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002514/WC500148682.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002514/WC500148682.pdf) (2017, accessed 4 April 2018)
- Baghbanian SM, Sahraian MA. Induction or aggravation of other immune-mediated disorders by disease-modifying therapy in treatment of multiple sclerosis. *Iran J Neurol* 2018;17(3):129-136.
- Narapureddy B, Dubey D. Clinical evaluation of dimethyl fumarate for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: efficacy, safety, patient experience and adherence. *Patient Prefer Adherence* 2019;13:1655-1666. doi: 10.2147/PPA.S187529.
- Polman CH, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69: 292-302.
- Vukusic S et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMIS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain* 2004;127(Pt 6):1353-60.

# La scelta equivalente<sup>1</sup> con il paziente in mente



 **COPEMYLTRI**<sup>®</sup> 40 mg/ml  
Glatiramer acetato

*Nel trattamento della SMRR<sup>2</sup>*



## L'impegno di Mylan nella Sclerosi Multipla

**Copemyltri**<sup>®</sup> - 40 mg/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita - 12 siringhe preriempite da 1 ml in vetro  
Classe: A - RR nota 65 - Prezzo al pubblico: 859,40 €

**Bibliografia:** 1. Public Assessment Report Scientific discussion Glatiramer acetate Mylan 40 mg/ml, solution for injection, pre-filled syringe (glatiramer acetate) - NL/H/3777/001/DC, 18 January 2018 ([https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/NL\\_H\\_3777\\_001\\_PAR.pdf](https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/NL_H_3777_001_PAR.pdf)) 2. CopemylTRI. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Cod. GA-2019-0162\_IT - Depositato presso AIFA in data 11/11/2019 - RCP incluso

# RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO



## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Copemyltri 40 mg/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione iniettabile contiene 40 mg di glatiramer acetato\*, equivalenti a 36 mg di glatiramer base, per ciascuna siringa preriempita.

\* Glatiramer acetato è il sale acetato di polipeptidi sintetici contenente quattro aminoacidi naturali: L-acido glutammico, L-alanina, L-tirosina ed L-isotirosina, in intervalli di frazione molare rispettivamente di 0,129-0,153, 0,392-0,462, 0,086-0,100 e 0,300-0,374. Il peso molecolare medio di glatiramer acetato è compreso nell'intervallo 5.000-9.000 dalton

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in siringa preriempita.

Soluzione limpida da incolore a lievemente giallognola/brunastra, priva di particelle visibili.

La soluzione iniettabile ha un pH di 5.5 – 7.0 e un'osmolarità di circa 300 mOsmol/L.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Glatiramer acetato è indicato per il trattamento della sclerosi multipla (SM) recidivante (vedere paragrafo 5.1 per importanti informazioni sulla popolazione nella quale è stata stabilita l'efficacia).

Glatiramer acetato non è indicato in pazienti affetti da SM progressiva primaria o secondaria.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

La posologia raccomandata negli adulti è di 40 mg di glatiramer acetato (una siringa preriempita), somministrato per via sottocutanea tre volte alla settimana a distanza di almeno 48 ore l'una dall'altra.

Attualmente non si sa per quanto tempo il paziente debba essere trattato.

Una decisione concernente il trattamento a lungo termine deve essere presa caso per caso dal medico curante.

#### Popolazione pediatrica

Bambini e adolescenti: non sono stati condotti studi clinici o studi di farmacocinetica su glatiramer acetato in bambini o adolescenti. Non essendoci abbastanza informazioni disponibili sull'uso di glatiramer 40 mg/ml tre volte alla settimana in bambini e adolescenti sotto i 18 anni non è possibile farne alcuna raccomandazione d'uso. Di conseguenza, glatiramer acetato 40 mg/ml tre volte alla settimana non deve essere utilizzato in questa popolazione.

#### Popolazioni speciali

##### Pazienti anziani:

Glatiramer acetato non è stato studiato specificamente nell'anziano.

##### Pazienti con danno renale:

Glatiramer acetato e non è stato studiato specificamente in pazienti con danno renale (vedere paragrafo 4.4).

#### Modo di somministrazione

I pazienti devono essere istruiti sulle tecniche di auto-iniezione e devono essere seguiti da un operatore sanitario la prima volta che si iniettano da soli il prodotto e nei 30 minuti successivi.

Deve essere scelta ogni giorno una diversa sede per l'iniezione, in modo da ridurre le possibilità di un'eventuale irritazione o di dolore nella sede dell'iniezione. Le sedi dell'auto-iniezione comprendono l'addome, le braccia, le anche e le cosce.

### 4.3 Controindicazioni

Glatiramer acetato è controindicato nelle seguenti condizioni:

> Ipersensibilità alla sostanza attiva o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Glatiramer acetato deve essere somministrato esclusivamente per via sottocutanea. Glatiramer acetato non deve essere somministrato per via endovenosa o intramuscolare.

L'inizio del trattamento con glatiramer acetato deve essere eseguito sotto la supervisione di un neurologo o di un medico esperto nel trattamento della SM.

Il medico curante deve spiegare al paziente che, entro alcuni minuti dall'iniezione di glatiramer acetato, può verificarsi una reazione associata ad almeno uno dei seguenti sintomi: vasodilatazione (vampate di calore), dolore toracico, dispnea, palpitazioni o tachicardia. La maggior parte di questi sintomi è di breve durata e si risolve spontaneamente senza lasciare alcuna conseguenza. Se si manifesta un evento avverso grave, il paziente deve sospendere immediatamente il trattamento con glatiramer acetato e contattare il medico curante o un medico del pronto soccorso. Un trattamento sintomatico può essere istituito a discrezione del medico.

Non vi sono evidenze che suggeriscano che qualche particolare gruppo di pazienti sia a maggior rischio per queste reazioni. Tuttavia bisogna esercitare cautela quando si somministra glatiramer acetato a pazienti con disturbi cardiaci pre-esistenti. Questi pazienti devono essere seguiti regolarmente durante il trattamento.

Convulsioni e/o reazioni anafilattoidi o allergiche sono state riportate raramente. Raramente possono verificarsi reazioni gravi di ipersensibilità (ad es. broncospasmo, anafilassi od orticaria). Se le reazioni sono gravi, bisogna istituire un trattamento appropriato e bisogna sospendere glatiramer acetato.

Anticorpi reattivi contro glatiramer acetato sono stati rilevati nel siero di pazienti durante il trattamento cronico giornaliero con glatiramer acetato. I livelli massimi sono stati raggiunti dopo una durata media del trattamento di 3-4 mesi e, successivamente, sono diminuiti e si sono stabilizzati ad un livello leggermente superiore a quello basale.

Non vi sono evidenze che facciano ritenere che questi anticorpi reattivi contro glatiramer acetato siano neutralizzanti o che la loro formazione influenzi l'efficacia clinica di glatiramer acetato.

In pazienti con danno renale, la funzione renale deve essere monitorata durante il trattamento con glatiramer acetato. Sebbene non vi siano prove di un deposito a livello glomerulare di immunocomplessi nei pazienti, non si può escludere tale possibilità.

### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Le interazioni fra glatiramer acetato e altri farmaci non sono state valutate formalmente.

Non sono disponibili i dati sull'interazione con l'interferone beta.

In pazienti trattati con glatiramer acetato che ricevevano una concomitante somministrazione di corticosteroidi è stata osservata un'aumentata incidenza di reazioni nella sede dell'iniezione.

Uno studio *in vitro* fa ritenere che glatiramer acetato in circolo si leghi in misura elevata alle proteine plasmatiche, ma che non venga spostato dalla fenitoina o dalla carbamazepina e che non sposti esso stesso la fenitoina o la carbamazepina. Tuttavia, dato che glatiramer acetato ha, teoricamente, la possibilità di alterare la distribuzione delle sostanze legate alle proteine, deve essere accuratamente monitorato l'impiego concomitante di tali medicinali.

### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

#### Gravidanza

Gli studi sugli animali non hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

I dati attuali sull'uso di glatiramer 20 mg/ml sulle donne in gravidanza indicano che glatiramer acetato non causa malformazioni o tossicità fetale/neonatale. I dati sull'uso di glatiramer acetato 40 mg/ml sono coerenti con questi risultati. Ad oggi, non sono disponibili dati epidemiologici rilevanti. A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di glatiramer acetato durante la gravidanza a meno che il beneficio per la madre non superi il rischio per il feto.

## Allattamento

Non sono disponibili dati riguardanti l'escrezione di glatiramer acetato, dei suoi metaboliti o di anticorpi nel latte materno umano. Bisogna usare cautela quando si somministra glatiramer acetato a madri che allattano al seno. Occorre considerare i rischi e i benefici relativi per la madre e il bambino.

## 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati eseguiti studi sugli effetti del farmaco sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

## 4.8 Effetti indesiderati

La maggior parte dei dati di sicurezza è stata ottenuta con glatiramer acetato 20 mg/ml somministrato come iniezione sottocutanea una volta al giorno. Questo paragrafo presenta i dati di sicurezza ottenuti in quattro studi controllati verso placebo su glatiramer acetato 20 mg/ml somministrato una volta al giorno e in uno studio controllato verso placebo su glatiramer acetato 40 mg/ml somministrato tre volte alla settimana.

Non è stato effettuato un confronto diretto nello stesso studio tra la sicurezza di glatiramer acetato 20 mg/ml (somministrato una volta al giorno) e quella di glatiramer acetato 40 mg/ml (somministrato tre volte alla settimana).

### Glatiramer acetato 20 mg/ml (somministrato una volta al giorno)

In tutti gli studi clinici su glatiramer acetato 20 mg/ml le reazioni avverse osservate più frequentemente sono state reazioni nella sede dell'iniezione che sono state segnalate dalla maggior parte dei pazienti trattati con glatiramer acetato. In studi controllati, la percentuale di pazienti che hanno riferito queste reazioni, almeno una volta, era più elevata dopo trattamento con glatiramer acetato 20 mg/ml (70%) rispetto a quanto segnalato dopo iniezioni di un placebo (37%). Le reazioni segnalate più di frequente nella sede dell'iniezione, riportate con maggior frequenza nei pazienti trattati con glatiramer acetato 20 mg/ml rispetto ai pazienti trattati con placebo, erano: eritema, dolore, presenza di masse, prurito, edema, infiammazione e ipersensibilità.

È stata descritta come reazione immediata post iniezione una reazione associata ad almeno uno o più dei seguenti sintomi: vasodilatazione, dolore toracico, dispnea, palpitazione o tachicardia. Questa reazione può verificarsi entro alcuni minuti dopo l'iniezione di glatiramer acetato. Almeno un componente di questa reazione immediata post iniezione è stato segnalato almeno una volta dal 31% dei pazienti trattati con glatiramer acetato 20 mg/ml rispetto al 13% del gruppo trattato con placebo.

Tutte le reazioni avverse segnalate con maggior frequenza nei pazienti trattati con glatiramer acetato 20 mg/ml rispetto ai pazienti trattati con placebo vengono presentate nella tabella riportata qui di seguito. Questi dati derivano da quattro studi clinici pivotal, in doppio cieco, controllati con placebo, eseguiti su un totale di 512 pazienti trattati con glatiramer acetato 20 mg/die e di 509 pazienti trattati con placebo fino a 36 mesi. Tre studi hanno incluso un totale di 269 pazienti affetti da sclerosi multipla recidivante-remittente (RRMS) trattati con glatiramer acetato 20 mg/die e 271 pazienti trattati con placebo fino a 35 mesi. Il quarto studio, eseguito in pazienti che avevano manifestato un primo episodio clinico e che erano considerati essere ad alto rischio di sviluppare SM clinicamente definita, ha incluso 243 pazienti trattati con glatiramer acetato 20 mg/die e 238 pazienti trattati con placebo fino a 36 mesi.

Nel quarto studio descritto sopra, una fase di trattamento in aperto ha seguito il periodo di controllo con placebo (vedere paragrafo 5.1). Non è stato osservato alcun cambiamento nel profilo di rischio noto di glatiramer acetato 20 mg/ml durante il periodo di follow-up in aperto fino a 5 anni.

Segnalazioni rare ( $>1/10000$ ,  $<1/1000$ ) di reazioni anafilattoidi sono state riportate da pazienti affetti da SM trattati con glatiramer acetato in studi clinici non controllati e dalle esperienze successive all'immissione in commercio del glatiramer acetato.

### Glatiramer acetato 40 mg/ml (somministrato tre volte alla settimana)

La sicurezza di glatiramer acetato 40 mg/ml è stata valutata in uno studio clinico in doppio cieco, controllato verso placebo, su pazienti affetti da RRMS; in totale, 943 pazienti sono stati trattati con glatiramer acetato 40 mg/ml tre volte alla settimana e 461 pazienti sono stati trattati con placebo per 12 mesi.

In generale, le reazioni avverse osservate nei pazienti trattati con glatiramer acetato 40 mg/ml somministrato tre volte alla settimana sono state quelle già note e descritte per glatiramer acetato 20 mg/ml somministrato giornalmente. In particolare, reazioni avverse nella sede dell'iniezione (ISR, *injection site reactions*) e reazioni immediate dopo l'iniezione (IPIR, *immediate post-injection reactions*) sono state segnalate con una frequenza inferiore con

glatiramer acetato 40 mg/ml somministrato tre volte alla settimana rispetto a glatiramer acetato 20 mg/ml somministrato giornalmente (rispettivamente 35,5% vs. 70% per le ISR e 7,8% vs. 31% per le IPIR).

Reazioni nella sede dell'iniezione sono state riferite dal 36% dei pazienti trattati con glatiramer acetato 40 mg/ml, rispetto al 5% dei pazienti trattati con placebo. Reazioni immediate dopo l'iniezione sono state riferite dall'8% dei pazienti trattati con glatiramer acetato 40 mg/ml, rispetto al 2% dei pazienti trattati con placebo.

Sono state osservate alcune reazioni avverse specifiche:

- ▶ Risposte anafilattiche sono state osservate raramente ( $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1.000$ ) nei pazienti affetti da SM trattati con glatiramer acetato 20 mg/ml in studi clinici non controllati e nell'esperienza post-marketing, mentre sono state riportate dallo 0,3% dei pazienti trattati con glatiramer acetato 40 mg/ml (non comuni:  $\geq 1/1.000$ ,  $<1/100$ ).
- ▶ Non sono stati segnalati casi di necrosi in sede di iniezione.
- ▶ Eritema cutaneo e dolore alle estremità, non descritti per glatiramer acetato 20 mg/ml, sono stati riportati ciascuno dal 2,1% dei pazienti trattati con glatiramer acetato 40 mg/ml (comuni:  $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ).
- ▶ Lesione epatica indotta da farmaci ed epatite tossica, osservate raramente nella sorveglianza post-marketing nei pazienti affetti da SM trattati con glatiramer acetato 20 mg/ml, sono state riportate ciascuna da un paziente (0,1%) trattato con glatiramer acetato 40 mg/ml (non comuni:  $\geq 1/1.000$ ,  $<1/100$ ).

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

## 4.9 Sovradosaggio

Sono stati segnalati alcuni casi di sovradosaggio con glatiramer acetato (fino a 300 mg di glatiramer acetato). Questi casi non erano associati ad eventi avversi diversi da quelli citati nel paragrafo 4.8.

In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere tenuti sotto controllo e bisogna istituire una terapia sintomatica e di sostegno appropriata.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri immunomodulatori.

Codice ATC: L03AX13.

#### Meccanismo d'azione

Il meccanismo o i meccanismi per mezzo dei quali il glatiramer acetato agisce nei pazienti affetti da SM non sono stati ancora chiariti completamente. Tuttavia si ritiene che il prodotto agisca alterando i processi immunitari attualmente ritenuti responsabili della patogenesi della SM. Questa ipotesi è stata supportata dai risultati di studi condotti per approfondire le conoscenze riguardanti la patogenesi dell'encefalomielite allergica sperimentale (EAE), una condizione che, in diverse specie animali, viene indotta mediante l'immunizzazione contro materiale contenente mielina derivato dal sistema nervoso centrale e che spesso viene utilizzato come modello animale sperimentale della SM. Studi condotti negli animali 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.

#### Sclerosi multipla recidivante-remittente

Le evidenze a supporto dell'efficacia di glatiramer acetato 40 mg/ml soluzione iniettabile, somministrato per via sottocutanea tre volte alla settimana, nella riduzione della frequenza delle recidive derivano da uno studio controllato verso placebo della durata di 12 mesi.

Nello studio clinico pivotal, la sclerosi multipla recidivante remittente era caratterizzata da almeno una recidiva documentata negli ultimi 12 mesi, o da almeno due recidive documentate negli ultimi 24 mesi, o da una recidiva documentata tra gli ultimi 12 e gli ultimi 24 mesi, con almeno una lesione in T1 captante il gadolinio documentata tramite risonanza magnetica effettuata negli ultimi 12 mesi.

L'endpoint primario era il numero totale di recidive confermate. Gli endpoint secondari alla RMI includevano il numero cumulativo di lesioni nuove/ingrossate in T2 e il numero cumulativo di lesioni captanti il gadolinio su immagini pesate in T1, entrambe misurate ai mesi 6 e 12.

Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Molto comune ( $\geq 1/10$ )	Comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ )	Non comune ( $\geq 1/1000, < 1/100$ )
Infezioni ed infestazioni	Infezioni, Influenza	Bronchite, gastroenterite, Herpes simplex, otite media, rinite, ascesso dentale, candidiasi vaginale*	Ascessi, cellulite, foruncolosi, Herpes zoster, pielonefrite
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)		Tumore benigno della cute, neoplasie	Cancro della cute
Patologie del sistema emolinfopoietico		Linfoadenopatia*	Leucocitosi, leucopenia, splenomegalia, trombocitopenia, morfologia linfocitaria anormale
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità	
Patologie endocrine			Gozzo, ipertiroidismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia, aumento di peso*	Intolleranza all'alcool, gotta, iperlipidemia, sodio ematico aumentato, ferritina sierica diminuita
Disturbi psichiatrici	Ansia*, depressione	Nervosismo	Sogni anormali, stato confusionale, umore euforico, allucinazioni, ostilità, comportamenti maniacali, disturbo della personalità, tentato suicidio
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Disgeusia, ipertonia, emicrania, disturbo del linguaggio, sincope, tremore*	Sindrome del tunnel carpale, disturbi cognitivi, convulsioni, disgrafia, dislessia, distonia, disfunzione motoria, mioclono, neurite, blocco neuromuscolare, nistagmo, paralisi, paralisi del nervo peroneale, stupore, difetto del campo visivo
Patologie dell'occhio		Diplopia, disturbi oculari*	Cataratta, lesione della cornea, occhio secco, emorragia oculare, ptosi palpebrale, midriasi, atrofia ottica
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Disturbi dell'orecchio	
Patologie cardiache		Palpitazioni*, tachicardia*	Extrasistole, bradicardia sinusale, tachicardia parossistica
Patologie vascolari	Vasodilatazione*		Vene varicose
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea*	Tosse, rinite stagionale	Apnea, epistassi, iperventilazione, laringospasmo, patologia polmonare, sensazione di soffocamento
Patologie gastrointestinali	Nausea*	Patologia ano-rettale, stipsi, carie dentali, dispepsia, disfagia, incontinenza fecale, vomito*	Colite, polipo del colon, enterocolite, eruttazione, ulcera esofagea, periodontite, emorragie rettali, ingrandimento delle ghiandole salivari
Patologie epatobiliari		Test di funzionalità epatica anormale	Colelitiasi, epatomegalia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea*	Ecchimosi, iperidrosi, prurito, patologia della cute*, orticaria	Angioedema, dermatite da contatto, eritema nodoso, nodulo cutaneo
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia, dolore alla schiena*	Dolore al collo	Artrite, borsite, dolore al fianco, atrofia muscolare, osteoartrite
Patologie renali ed urinarie		Urgenza della minzione, pollachiuria, ritenzione urinaria	Ematuria, nefrolitiasi, patologia delle vie urinarie, alterazione dell'urina
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali			Aborto
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Congestione mammaria, disfunzione erettile, prolasso pelvico, priapismo, patologia della prostata, striscio cervicale anormale, patologia del testicolo, emorragie vaginali, patologia vulvovaginale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia, dolore al petto*, reazioni in sede di iniezione*§, dolore*	Brividi*, edema della faccia*, atrofia in sede di iniezione‡, reazioni locali*, edema periferico, edema, piressia	Cisti, postumi, ipotermia, reazione immediata post iniezione, infiammazione, necrosi in sede di iniezione, patologia della mucosa
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura			Sindrome post-vaccinale

\* incidenza di più del 2% ( $> 2/100$ ) maggiore nel gruppo trattato con glatiramer acetato rispetto al gruppo trattato con placebo. Gli effetti indesiderati senza il simbolo \* riportano un'incidenza inferiore o uguale al 2%.

§ Il termine "reazioni in sede di iniezione" (varie tipologie) include tutti gli eventi avversi osservati nella sede di iniezione ad eccezione dell'atrofia e della necrosi nella sede di iniezione che sono riportati separatamente nella tabella.

‡ include i termini correlati alla lipoatrofia localizzata nella sede di iniezione.

Un totale di 1404 pazienti è stato randomizzato in un rapporto 2:1 a ricevere glatiramer acetato 40 mg/ml (n=943) o placebo (n=461). I due gruppi di trattamento erano paragonabili in termini di dati demografici basali, caratteristiche della SM e parametri della RMI. I pazienti presentavano una mediana di 2,0 recidive nei 2 anni precedenti lo screening.

Rispetto al placebo, i pazienti trattati con glatiramer acetato 40 mg/ml tre volte alla settimana hanno presentato riduzioni rilevanti e statisticamente significative negli endpoint primari e secondari, coerenti con l'effetto del trattamento con glatiramer acetato 20 mg/ml somministrato giornalmente.

La seguente tabella presenta i valori degli endpoint primari e secondari per la popolazione *intent-to-treat*:

Endpoint	Stime medie aggiustate		Valore p
	Glatiramer acetato (40 mg/ml) (N=943)	Placebo (N=461)	
Tasso annualizzato di recidiva (ARR)	0,331	0,505	p<0,0001
Differenza del rischio assoluto* (intervalli di confidenza al 95%)	-0,174 [da -0,2841 a -0,0639]		
Numero cumulativo di lesioni nuove/ingrossate in T2 ai mesi 6 e 12	3,650	5,592	p<0,0001
Rapporto tra i tassi** (intervalli di confidenza al 95%)	0,653 [da 0,546 a 0,780]		
Numero cumulativo di lesioni in miglioramento su immagini pesate in T1 ai mesi 6 e 12	0,905	1,639	p<0,0001
Rapporto tra i tassi** (intervalli di confidenza al 95%)	0,552 [da 0,436 a 0,699]		

\* La differenza del rischio assoluto è definita come la differenza tra l'ARR medio aggiustato di GA 40 mg tre volte alla settimana e l'ARR medio aggiustato del placebo.

\*\* Il rapporto tra i tassi è definito come il rapporto tra i tassi medi aggiustati di GA 40 mg tre volte alla settimana e del placebo.

Non è stato effettuato un confronto diretto nello stesso studio tra l'efficacia e la sicurezza di glatiramer acetato 20 mg/ml (somministrato giornalmente) e quelle di glatiramer acetato 40 mg/ml (somministrato tre volte alla settimana).

In questo studio di 12 mesi non vi sono prove che il trattamento con glatiramer acetato abbia avuto un effetto sulla progressione della disabilità o sulla durata delle recidive.

Attualmente non è stata dimostrata l'utilità di glatiramer acetato in pazienti affetti dalla malattia progressiva primaria o secondaria.

Copemyltri è un medicinale ibrido. Informazioni dettagliate sono disponibili sul sito dell'indice dei prodotti di MRI: <http://mri.medagencies.org/Human/>

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non sono stati eseguiti studi farmacocinetici in pazienti. I dati ottenuti *in vitro* e i dati limitati raccolti da volontari sani indicano che, somministrando per via sottocutanea glatiramer acetato, la sostanza attiva è prontamente assorbita e che gran parte della dose è rapidamente degradata in frammenti più piccoli già nel tessuto sottocutaneo.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, tossicità della riproduzione, genotossicità o cancerogenicità, oltre alle informazioni comprese in altre sezioni del RCP. A causa della mancanza di dati farmacocinetici per l'uomo, non è possibile stabilire i margini di esposizione tra uomo e animale.

In un numero limitato di ratti e scimmie trattati per almeno sei mesi è stato riferito il deposito di immunocomplessi nei glomeruli renali. Nel corso di uno studio sul ratto durato due anni, non è emersa alcuna indicazione di depositi di immunocomplessi nei glomeruli renali.

In seguito alla somministrazione ad animali sensibilizzati (cavie o ratti), sono stati segnalati casi di anafilassi. Non si sa se questi dati abbiano rilevanza per l'uomo.

La tossicità nella sede di iniezione era una evidenza comune dopo ripetute somministrazioni agli animali.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo.

Acqua per preparazioni iniettabili.

### 6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nell'imballaggio originale, per proteggere il medicinale dalla luce.

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare.

Se non è possibile conservare le siringhe preriempite in frigorifero, esse possono essere conservate a temperatura ambiente (tra 15°C e 25°C) una sola volta fino ad un massimo di 1 mese.

Dopo questo mese, se le siringhe preriempite di glatiramer acetato non sono state usate e sono ancora nella loro confezione originale devono essere messe in frigorifero (2°C - 8°C).

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Il sistema di chiusura del contenitore consiste in una siringa di vetro cilindrica monouso, con un ago inserito. Un tappo di gomma (bromo butile, tipo I) è inserito nel cilindro per la chiusura ed agisce come un pistone durante l'iniezione. Un'asta con funzione di guida è avvitata nel tappo di gomma. L'ago è coperto da una protezione.

Il volume della soluzione nella siringa è di 1,0 ml.

- > 3 siringhe preriempite.
- > 12 siringhe preriempite.
- > 36 (3x12) siringhe preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il prodotto è monouso. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere eliminati in accordo alle disposizioni locali.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A.

Via Vittor Pisani, 20

20124 Milano (Italia)

## 8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- > 045673011 - "40 Mg/ML Soluzione Iniettabile In Siringa Preriempita" 3 Siringhe Preriempite da 1 ml in vetro
- > 045673023 - "40 Mg/ML Soluzione Iniettabile In Siringa Preriempita" 12 Siringhe Preriempite da 1 ml in vetro
- > 045673035 - "40 Mg/ML Soluzione Iniettabile In Siringa Preriempita" 36 (3x12) Siringhe Preriempite da 1 ml in vetro

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Giugno 2018

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO: Marzo 2019

045673023 "40 mg/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita" 12 siringhe preriempite da 1 ml in vetro

Classe: A-RR - Nota 65

Prezzo al pubblico: 859,40 €





