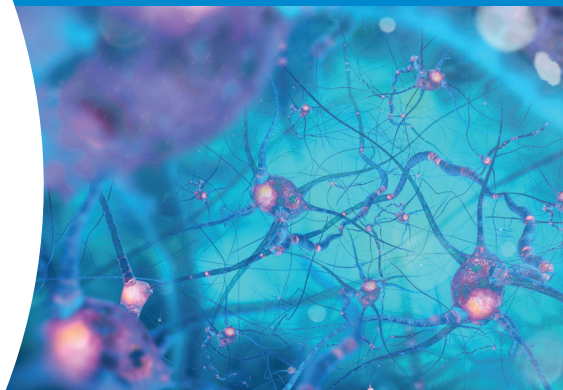


ANNO IV - n° 1/2022

MSU

MULTIPLE SCLEROSIS UPDATE

Periodico di aggiornamento scientifico e professionale



Impatto clinico delle recidive e algoritmi terapeutici nella sclerosi multipla: passato vs futuro

Aurora Fuiani

Il neurofilamento nella sclerosi multipla e nelle altre malattie autoimmuni del sistema nervoso centrale

Luigi Zuliani

Le rappresentazioni corporee nella sclerosi multipla

Gina Ferrazzano, Antonella Conte

Terapia della sclerosi multipla tra passato e futuro

Maria Chiara Buscarinu

**Registrazione del Tribunale di Milano**

n. 1981/2019 del 14/02/2019

Direttore responsabile

Massimo Padula

Direttore editoriale

Federico Padula

Board Editoriale

Prof. Salvatore Cottone - Ospedale Villa Sofia, Palermo

Prof. Diego Centonze - IRCCS Neuromed, Pozzilli

Progetto grafico

InfoDyn srl

Coordinamento editoriale

InfoDyn srl - Milano

Tel. +39 02 89693750 - Fax +39 010 8563451

info@multiplesclerosisupdate.it

Stampa

Sincronia in Printing s.r.l.

Via C. Balbo, 30 - Legnano

Direzione, redazione e amministrazione

Viale Brianza, 22 - 20127 Milano

Sito Internet

www.multiplesclerosisupdate.it

Editore

InfoDyn 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 The Bridge One s.r.l. Viale Brianza, 22 - 20127 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

**Impatto clinico delle recidive e algoritmi terapeutici
nella sclerosi multipla: passato vs futuro** **4**

Aurora Fuiani

**Il neurofilamento nella sclerosi multipla e nelle altre
malattie autoimmuni del sistema nervoso centrale** **10**

Luigi Zuliani

Le rappresentazioni corporee nella sclerosi multipla **14**

Gina Ferrazzano, Antonella Conte

Terapia della sclerosi multipla tra passato e futuro **17**

Maria Chiara Buscarinu

Impatto clinico delle recidive e algoritmi terapeutici nella sclerosi multipla: passato vs futuro

Aurora Fuiani

SCDO Neurologia - Centro Sclerosi Multipla - Policlinico Riuniti di Foggia (FG)

Nel mondo si contano circa 2,8 milioni di persone affette da sclerosi multipla (SM), di cui 1.200.000 in Europa e circa 130.000 in Italia, *trend* in costante aumento, per una patologia neurodegenerativa del SNC che è diventata la più comune causa di disabilità neurologica nei giovani adulti, seconda solo ai traumi causati dagli incidenti stradali.

La malattia può palesarsi con una imprevedibile variabilità di manifestazioni cliniche, non sempre in linea temporale con l'effettivo esordio di malattia, con caratteristiche radiologiche spesso discordanti e poco rappresentative dei sintomi e dei segni attesi, con una risposta ai trattamenti disponibili poco stereotipata alle volte quasi anarchica, il tutto sempre reso estremamente mutevole nel tempo e direttamente proporzionale al grado di disabilità (Fig. 1). Una tale complessità ha reso indispensabile la ricerca di predittori di malattia più affidabili, di linee guida dirimenti e di tecniche di classificazione del rischio clinico, tant'è che nel corso degli anni, tra i massimi esperti del settore,

si è assistito ad un cambiamento epocale nell'approccio e nella gestione della malattia, sempre più di tipo multidisciplinare e dove il fattore tempo assume un ruolo sempre più prioritario nelle scelte terapeutiche.

Il corretto inquadramento dei fattori prognostici, soprattutto quelli negativi, ha migliorato notevolmente il metodo di scelta terapeutica e questo è diventato un must assieme al timing nella pratica clinica, avendo enormi conseguenze nella futura evoluzione della malattia, nella qualità di vita delle persone affette da SM e nella gestione dei costi assistenziali (Fig. 2).

Un contributo fondamentale è dato senza dubbio dalla florida letteratura disponibile e dal proliferare di progetti di ricerca e condivisione di enormi quantità di dati scientifici di elevato valore statistico, che ogni giorno possono offrire al clinico in difficoltà un punto reale di riferimento. La maggiore conoscenza della malattia e dell'elevato rischio di disabilità, ha determinato nel tempo una mag-

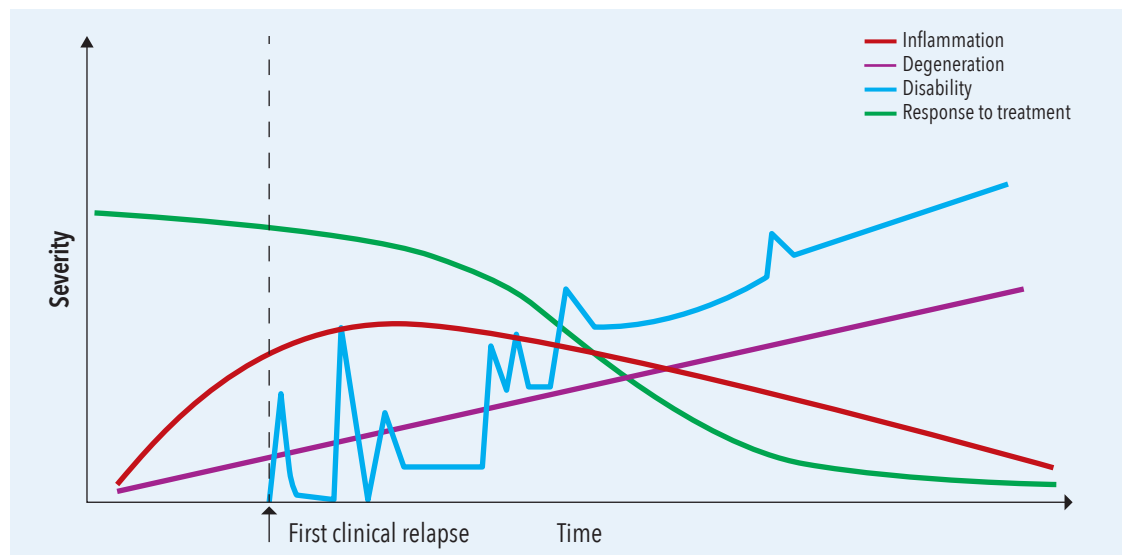


Fig.1 - Cambiamenti del rapporto rischio-beneficio nel tempo a seconda dell'evoluzione clinica della malattia.

giore predisposizione all'Early Treatment, all'High Effective Treatment e alla personalizzazione degli stessi, inglobando nel percorso decisionale anche altri innumerevoli fattori (Fig. 3).

Un interessante lavoro del gruppo di Ellenberger pubblicato su Brain, nel 2020 metteva a confronto le differenti definizioni di decorso aggressivo di malattia, quasi a sottolineare la assoluta necessità di un *consensus* base su un crite-

rio della massima importanza. Gli autori infatti intrecciando i dati provenienti dalle più accreditate definizioni di aggressività di malattia si focalizzano sui punti di maggiore interesse: numero di *relapse* e nuove lesioni in un periodo di osservazione di almeno 12 mesi, peggioramento della disabilità e dell'EDSS dopo 5 anni dall'esordio di malattia, terapia inefficace dopo 12 mesi (Fig. 4).

Nel 2020 è stato pubblicato un lavoro svolto dal gruppo

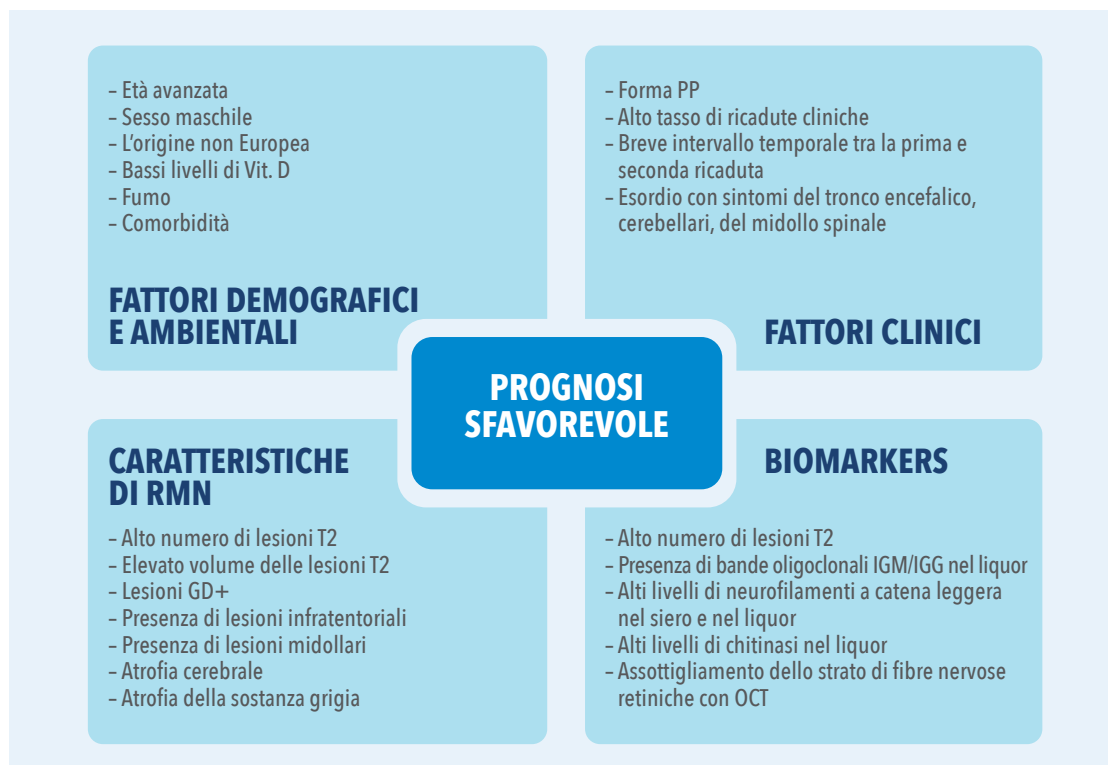


Fig.2 - Fattori prognostici negativi nella SM



Fig.3 - Fattori che influenzano l'invio del paziente al trattamento precoce

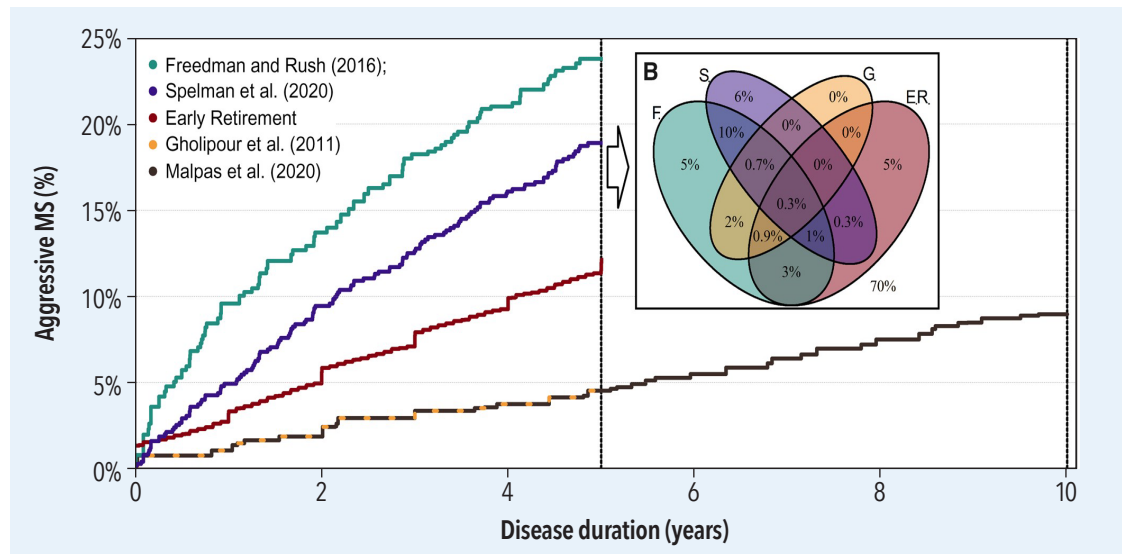


Fig.4 - Aggressive multiple sclerosis according to various definitions. (A) Proportions of aggressive multiple sclerosis (MS) patients over time according to different definitions. In this interval-censored Cox model, the rising proportions of patients in the GMSR classified as aggressive multiple sclerosis according to the definitions of Freedman and Rush (2016), Díaz et al. (2019), Spelman et al. (2020), Gholipour et al. (2011), Menon et al. (2017), Tintore et al. (2019) and Malpas et al. (2020) (10 years) were presented depending on the disease duration from symptom onset. Additionally, the proportion of early retired patients in the first 5 years of the disease (n=752) is given. **(B)** Venn diagram showing overlapping proportions of aggressive multiple sclerosis patients according to various definitions in the first 5 years of the disease (n=752). Comparison of aggressive multiple sclerosis patients according to Freedman and Rush (2016) (F) Díaz et al. (2019), Gholipour et al. (2011) (G) Menon et al. (2017), Spelman et al. (2020) (S) and the early retired (ER) patients with aggressive multiple sclerosis.

svedese utilizzando i dati del registro locale, appunto uno dei più numerosi esistenti. Spelman e collaboratori mirano a confrontare la progressione della malattia e i modelli di commutazione del trattamento specifico tra i pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente (RRMS) ad alta attività di malattia (HDA) e i pazienti con RRMS a bassa attività di malattia (LDA).

Sono stati analizzati i dati di 6647 pazienti del registro svedese riguardanti la progressione confermata della malattia e il tempo al passaggio da un trattamento all'altro, utilizzando le analisi di coorte di farmaci stratificate e il tempo al milestone. Rispetto alle ricerche passate sull'HDA RRMS basate principalmente su studi randomizzati controllati di singole terapie modificanti la malattia, il principale contributo di questo studio è che l'HDA, come identificato dalle recidive, in contesti clinici reali ha un'associazione più chiara con la progressione della malattia rispetto all'HDA identificato da nuove lesioni di risonanza magnetica. Tenendo conto del fatto che il sottogruppo HDA-L ha avuto un tempo più breve per cambiare, vi è evidenza di una necessità insoddisfatta di trattamenti efficaci nella pratica clinica per entrambi i sottogruppi HDA-R (elevato numero di recidive cliniche) e HDA-L (elevato numero di lesioni radiologiche).

Lo sviluppo esponenziale dei farmaci approvati negli ultimi 10 anni per questa patologia ha reso possibile una

confortante varietà di opzioni terapeutiche che, da una parte vede i più conosciuti ed assicuranti farmaci di I linea, come da classificazione AIFA, dall'altra le II linee che si differenziano dai primi soprattutto per i rischi connessi ai potenziali eventi avversi, per un differente impatto sui parametri di attività infiammatoria di malattia, come la riduzione del tasso annualizzato di ricadute, la riduzione dell'accumulo di nuove lesioni o delle lesioni attive alla risonanza magnetica.

I farmaci di I linea in uso sono gli interferoni (in tutte le loro varianti), il Glatiramer Acetato, il Dimetilfumarato, la Teriflunomide, mentre di II linea sono il Natalizumab, il Fingolimod, l'Alemtuzumab, l'Ocrelizumab, la Cladribina, il Siponimod, l'Ozanimod, il Mitoxantrone (Tab. 1).

La scelta della strategia terapeutica si basa sulla valutazione dei fattori prognostici del singolo paziente, prendendo anche in considerazione le necessità personali, lo stile di vita e il grado di alleanza terapeutica stabilita.

Il programma di monitoraggio prevede poi un continuo follow-up del paziente per verificarne la risposta terapeutica e adeguare la terapia qualora non vi sia risposta ottimale al farmaco scelto.

Gli algoritmi terapeutici più consolidati attualmente sono due: Escalation e Induction.

Nei pazienti in cui vengono giudicati fattori prognostici favorevoli all'esordio, la prima scelta terapeutica può ricade-

Product name	Dosage and Administration	Pharmacological actions and Mechanisms	Adverse reactions	Approved
IFN- β -1b (Betaseron) Yu et al. (2015)	250 μ g i.H. every 2 days	Activates the JAK/STAT pathway connected by IFN receptor, resulting in transcriptional changes in immune and anti-proliferative genes, and reduces the migration of lymphocytes across the BBB	Influenza-like syndrome, skin reaction at injection site, headache, leukopenia, etc.	1993
IFN- β -1a (Avonex) Pavelek et al. (2020)	30 μ g i.m. once a week	Inhibits the proliferation of MBP-specific T cells and their penetrating migration to the BBB, reduces the production of pro-inflammatory factors, and induces the increase of anti-inflammatory factors	Influenza-like syndrome, anemia, fever, myalgia, weakness, etc.	1994
Galiramer acetate Song et al. (2020)	20 mg i.H. once a day	Competitively binds MHC I and II molecules of APC to block MBP specific T cell receptor, inhibits T cell proliferation, down-regulates the secretion of inflammatory cytokines, and up-regulates the production of brain-derived neurotrophic factor	Skin reaction at the injection site, palpitations, dyspnea, chest pain, vasodilation, etc.	1996
Mitoxantrone Edan et al. (2004); Burns et al. (2012)	4–12 mg i.v.gtt every 3 mo	Embeds into DNA base molecules to inhibit DNA synthesis, inhibits the presentation of antigens for T and B cells, reduces the secretion of proinflammatory cytokines, such as TNF- α , and enhances anti-inflammatory response	Intestinal reactions, alopecia, peripheral blood leukopenia, abnormal liver function, etc.	2000
IFN- β -1a (Rebif) Hupperts et al. (2019)	44 μ g i.H. every 3 wk	Promotes the balance of Th1 and Th2 cells, reduces the secretion of proinflammatory cytokines, enhances the expression of inhibitory cytokines, and reduces the entry of T cells into the CNS through the BBB	Influenza-like syndrome, skin reaction at the injection site, myalgia, abdominal pain, elevated liver enzymes, etc.	2003
Natalizumab Zhovtis Ryerson et al. (2020)	300 mg i.v. every 4 wk	Anti- α 4 integrin monoclonal antibody; binds and blocks the interaction between α 4 integrin and ligand and prevents lymphocytes from entering the CNS through the BBB	Headache, urinary tract infections, abdominal pain, fatigue, joint pain, gastroenteritis, etc.	2004
Fingolimod Imeri et al. (2021)	500 μ g p.o. once a day	S1P receptor modulator; protects and repairs neurons through the BBB and prevents central memory T cell subsets from migrating to the CNS	Systemic virus infection, headache, influenza, gastrointestinal discomfort, abnormal liver function, angina pectoris	2010
Teriflunomide Buron et al. (2021)	7 or 14 mg p.o. once a day	Dihydroorotate dehydrogenase inhibitor; reduces DNA synthesis, inhibits T and B cell proliferation and production of cytokines, and inhibits intercellular adhesion molecule production	Dyspnea, renal failure, hypertension, leukopenia, alopecia, etc.	2012
Tecfidera Naismith et al. (2020a); Naismith et al. (2020b)	240 mg p.o. twice a day	Regulates the levels of Nrf2 and glutathione in T cells, activates antioxidant genes, and promotes the transformation of Th1 to Th2	Abdominal pain, diarrhea, nausea, skin itching, rash, erythema, etc.	2013
Alemtuzumab Gross et al. (2016); Paterka et al. (2016)	12 mg i.v. once a day	CD52 monoclonal antibody; induces the clearance of T and B cells and increases the secretion of brain-derived neurotrophic factor	Rash, headache, fever, other autoimmune diseases, etc.	2014
Peginterferon beta-1a Menge et al. (2021)	125 μ g I.H. every 2 wk	Reduces the expression of adhesion molecules on the surface of T cells, inhibits the activation of T cells, and reduces the infiltration of the CNS	Influenza-like symptoms, injection site reaction, and deterioration of depression	2014
Daclizumab Cohan (2016); Gold et al. (2016)	150 mg i.H. once a month	CD25 monoclonal antibody; inhibits IL-2 receptor signal transduction and T cell activation and proliferation	Severe infections and skin reactions, abnormal liver function, etc.	2016
Ocrelizumab Patel et al. (2021)	300 mg i.v. every 2 wk	Monoclonal antibodies against CD20 on immature and mature B cells; removes CD20 positive B cells using CDC and ADCC	Skin reaction at the injection site, headache, malignant tumor, etc.	2017
Cladribine Miravalle et al. (2021)	10 mg p.o. (3.5 mg/kg cumulative dose over 2 yr)	Nucleoside analogue; inhibits DNA synthesis and DNA chain termination and cytotoxic to lymphocytes and monocytes	Respiratory tract infection, headache, lymphocytopenia, etc.	2019
Siponimod Spampinato et al. (2021)	250 μ g or 2 mg p.o. once a day	S1P-1 receptor modulator; enters the brain and CNS of MS patients through the BBB, binds to S1P receptor, promotes myelin regeneration, prevents activation of harmful cells, delays disability progression, and preserves cognitive function	Increased blood pressure, decreased heart rate, delayed atrioventricular conduction, macular edema, respiratory and skin infections, etc.	2019
Ozanimod Lamb (2020); US Food and Drug Administration (2020)	250 μ g p.o. once a day	A novel S1P and dual subtypes of S1P1 and S1P5 receptor modulators; enters the brain and CNS through the BBB and binds to S1P receptors to promote myelin regeneration, prevents activation of harmful cells, delays disability progression, and preserves cognitive function in patients	Respiratory tract infection, urinary tract infection, transient decrease of heart rate and delayed atrioventricular conduction, elevated blood pressure, etc.	2020

i.H., subcutaneous injection; i.m., intramuscular injection; i.v.gtt, intravenous drop infusion; i.v., intravenous injection; p.o., per os; IFN, interferon; BBB, blood-brain barrier; MBP, myelin-basic protein; MHC, major histocompatibility complex; APC, antigen-presenting cells; TNF, tumor necrosis factor; Th, helper T cells; CNS, central nervous system; S1P, sphingosine-1-phosphate; Nrf2, nuclear factor erythroid 2-related factor 2; IL, interleukin; CD, cluster of differentiation; CDC, complement-dependent cytotoxicity; ADCC, antibody dependent cellular cytotoxicity.

Tab.1 - Lista di farmaci approvati dall'FDA per il trattamento della SM

re in una strategia di Escalation con una verifica costante della risposta terapeutica.

La strategia terapeutica da adottare nei pazienti con indici prognostici negativi in genere ricade sull'uso precoce e naïve di farmaci ad elevata efficacia *Early High Effective* (EHE) che contempla 2 diverse modalità di azione:

1. **Induction** o meglio definibile *Immune Reconstitution Therapy* (IRT), in cui il farmaco, viene somministrato di solito con protocolli che prevedono un breve periodo di somministrazione e che determina un profondo cambiamento dell'assetto immunologico del paziente, secondario all'intensa ma rapida immunosoppressione e quindi alla ricostituzione del sistema immunitario stesso (ad es. Alemtuzumab, Cladribina)

2. **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).

Più recentemente lo sviluppo del trapianto autologo di cellule staminali emolinfopoietiche (AHSCT), rispetto al passato in cui spesso si utilizzava il Mitoxantrone, ha sviluppato il concetto di terapia immuno-ricostitutiva 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. In casi selezionati il clinico può optare per terapie di II linea come primo trattamento, infatti 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.

In conclusione il trattamento della SM avrà più probabilità di successo quanto più accurata e fedele sarà la caratterizzazione del paziente nella sua interezza e ne conseguirà una migliore qualità di vita e una minore disabilità. A tale scopo il numero di ricadute costituisce ancora uno degli indicatori più rappresentativi.

Il trattamento con farmaci modificanti la malattia pone ancora numerosi problemi in termini di sicurezza, tollerabilità a lungo termine e di efficacia, in particolare in termini di raggiungimento di uno stato di non evidenza di attività di malattia (NEDA). Il futuro si prospetta interessante per l'imminente ulteriore arricchimento terapeutico, nel tentativo di cogliere quel meccanismo d'azione decisivo che ci possa consentire di agire ancora più in profondità ed in modo mirato sui meccanismi patogenetici, non solo del danno più propriamente infiammatorio, ma soprattutto e con grandi aspettative su quello della neurodegenerazione (Tab. 2).

Bibliografia

- Weipeng Wei, Denglei Ma, Lin Li, Lan Zhang, et al. Progress in the Application of Drugs for the Treatment of Multiple Sclerosis. *Front. Pharmacol*, 13 July 2021.
- Samjoo M, Worthington E, Drudge C, et al. Efficacy classification of modern therapies in multiple sclerosis. *J. Comp. Eff. Res.* 23 February 2021.
- Ellenberger D, Flachenecker P, Fneish F, et al. Aggressive multiple sclerosis: A matter of measurement and timing. *Brain* 2020: 143-146.
- Spelman T, Freilich J, Anell B, et al. Patients With High-disease-activity Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Real-world Clinical Practice: A Population-based Study in Sweden. *Clinical Therapeutics* Vol 42, n 2 2020, 240-250.
- 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.
- 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-remitting multiple sclerosis (RE.LO.DI. MS): data from the Italian MS Register. *J Neurol* 2019; 266(12):3098-3107.

Tab.2 - Farmaci in fase di approvazione.

Product name	Clinical trials (Phase)	Pharmacological actions and Mechanisms	References
Rituximab	III	CD20 monoclonal antibody; promotes the rapid extinction of B cells	Zhong et al. (2020); Chisari et al. (2021)
Laquinimod	III	Regulates pro-inflammatory or anti-inflammatory cytokines secretion by Th1 and Th2 cells, and increase of brain-derived neurotrophic factor	Jolivel et al. (2013); Luhder et al. (2017)
Simvastatin	III	Inhibits MHC II restricted antigen presentation, down-regulates T cell activation and proliferation, and induces the transition from proinflammatory Th1 to Th2	Chataway et al. (2014)
Ipilimumab	II	Monoclonal antibody; effectively blocks the molecule of CTLA-4 and humanized antibody targeting cytokine LINGO-1	Gerdes et al. (2016)
Ibudilast	II	Non-selective phosphodiesterase inhibitor; inhibits pro-inflammatory cytokines, promotes neurotrophic factors, and weakens activated glial cells	Fox et al. (2018); Naismith et al. (2021)
Mycophenolate mofetil	II	Inhibits leukocyte apoptosis, weakens endothelial adhesion, and inhibits the migration of T and B cells	Michel et al. (2014); Xiao et al. (2014)
Amiloride	II	Type-I acid-sensitive ion channel inhibitor; inhibits sodium and calcium influx into axonal and oligodendrocytes cells and protects neurons and myelin sheath from damage	Vergo et al. (2011)
Epigallocatechin-3-gallate	II	Inhibits brain inflammation, neuronal injury, T cell proliferation, and TNF- α secretion in encephalitis	Spagnuolo et al. (2018)
Cannabinoids	II	Cannabis receptor agonist; regulates the activation of cannabis receptors, resulting in a significant reduction of inflammatory cytokines and promoting the induction of anti-inflammatory cytokines	Al-Ghezi et al. (2019)
Erythropoietin	II	Reduces the secretion of pro-inflammatory factors, maintains the integrity of the BBB, and increases the number of brain-derived neurotrophic factor positive cells and oligodendrocytes	Moransard et al. (2017); Gyetvai et al. (2018)
Flupirtine	II	Activates inward rectifier potassium channels, plays a neuroprotective role and up-regulates Bcl-2 to increase neuronal survival	Shirani et al. (2016)
Lamotrigine	II	Pressure-sensitive sodium channel antagonist; exerts neuroprotective effect by inhibiting intracellular calcium accumulation	Yang et al. (2015)
Riluzole	II	Inhibits the release of glutamate at the ends of nerves and reduces axonal injury	Chataway et al. (2020)
Fluoxetine	II	Inhibits the function of the Rho protein family, promotes myelin repair, and increases the level of anti-inflammatory factor IL-10 in serum	Milo (2015)
Oxcarbazepine	II	A neuroprotective agent; inhibits microglial activity and neuronal sodium load	Cunniffe et al. (2021)

CD, cluster of differentiation; Th, helper T cells; MHC, major histocompatibility complex; CTLA-4, cytotoxic T cell antigen-4; LINGO-1, leucine-rich repeat and immunoglobulin domain-containing protein 1; TNF, tumor necrosis factor; BBB, blood-brain barrier; Rho, IL, interleukin.

- Rotstein D, Montalban X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2019; 15 (5):287-300.
- Sorensen PS, Sellebjerg F. Pulsed immune reconstitution therapy in multiple sclerosis. *TherAdv Neurol Disord* 2019; 12: 1-16.
- Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Volume 389, Issue 10076, P1347-1356, April 01, 2017.*
- Comi G, Radaelli M, Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Lancet.* 2017 Apr 1;389 (10076):1347-1356.
- 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.
- 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.
- Real-life impact of early interferon beta therapy in relapsing multiple sclerosis. M. Trojano, F. Pellegrini, D. Paolicelli, A. Fuiani et al. *Ann Neurol.* 2009 Oct;66(4):513-20.

Il neurofilamento nella sclerosi multipla e nelle altre malattie autoimmuni del sistema nervoso centrale

Luigi Zuliani

Centro Sclerosi Multipla e Laboratorio di Neurobiologia, U.O.C. di Neurologia - Ospedale S. Bortolo, Vicenza

Neurofilamento e Neurologia

Il danno neuro-assonale costituisce il substrato patologico della disabilità permanente in vari disturbi neurologici tra i quali la sclerosi multipla.

La capacità di rilevare e seguire prontamente il danno assonale rappresenta un potenziale grande vantaggio nella valutazione dell'attività di malattia, nel monitoraggio delle risposte al trattamento e nella prognosi.

Le proteine del neurofilamento stanno guadagnando sempre più interesse come biomarcatori di danno neuro-assonale. I neurofilamenti sono infatti abbondanti proteine strutturali espresse esclusivamente nei neuroni e che possono raggiungere livelli anomali a causa del danno assonale non solo nel liquido cerebrospinale ma anche nel sangue. Le funzioni precise dei neurofilamenti rimangono sconosciute, ma si ritiene siano fondamentali per la crescita radiale e la stabilità degli assoni, consentendo così una conduzione nervosa efficace e ad alta velocità⁽¹⁾.

Metodi di rilevazione e quantificazione del NfL

Sino a poco tempo fa, le misurazioni della proteina del neurofilamento più promettente come potenziale biomarcatore, la catena leggera del neurofilamento (NfL), potevano essere eseguite solo su campioni di liquido cerebrospinale, principalmente a causa di una insufficiente sensibilità dei test a livello ematico. Nel liquido cerebrospinale i livelli di proteine del neurofilamento sono aumentati in un'ampia gamma di malattie neurologiche. A causa dell'invasività della puntura lombare studi longitudinali sono stati tuttavia raramente eseguiti⁽²⁾.

I livelli di neurofilamento nel sangue possono essere quantificati mediante metodica ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) o la più sensibile elettrochemiluminescenza (ECL), ma nessuna delle due tecniche può

rilevare piccole modifiche correlate all'eventuale evoluzione della malattia. Solo la recente introduzione dei saggi SiMoA (*single-molecule array*) ha consentito il rilevamento affidabile di NfL nei campioni di sangue. La tecnologia SiMoA di quarta generazione è infatti 126 volte e 25 volte più sensibile dei saggi ELISA e ECL, rispettivamente, per la quantificazione di NfL⁽³⁾.

Una stretta correlazione tra i livelli di NfL nel siero e i livelli nel liquido cerebrospinale è stata dimostrata in numerose patologie consentendo quindi di trarre conclusioni sul grado di danno neuro-assonale senza la necessità di ricorrere alla puntura lombare^(1,4).

Il Neurofilamento nella sclerosi multipla

I livelli liquorali ed ematici di proteine del neurofilamento sono stati misurati in varie malattie neurologiche con buone prove a sostegno del loro valore diagnostico e prognostico. Tra le patologie indagate vi sono la sclerosi multipla, le demenze, la sclerosi laterale amiotrofica, la malattia di Parkinson, la malattia di Huntington, l'ictus e il trauma cranico⁽¹⁾. La sclerosi multipla (SM) è una malattia infiammatoria cronica del SNC in cui il danno neuro-assonale è strettamente correlato all'attività clinica e radiologica di malattia⁽⁵⁾.

La correlazione tra i valori liquorali di NfL e quelli sierici (sNfL) nella SM sono state ampiamente confermate⁽⁶⁻⁷⁾.

NfL sierico come biomarcatore diagnostico nella SM

La sNfL non è sufficiente per una diagnosi di SM o per differenziare la SM da altre malattie infiammatorie del sistema nervoso centrale (SNC) come le patologie dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD) o la malattia associata ad anticorpi anti-MOG (MOGAD)⁽⁸⁻¹¹⁾.

Tuttavia, in situazioni cliniche specifiche, il NfL siero può

contribuire alla diagnostica differenziale.

Ad esempio, i pazienti che sviluppano la leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) in trattamento con natalizumab hanno un aumento di sNfL più marcato rispetto a quelli con recidive correlate alla SM⁽¹²⁾.

Inoltre, nei pazienti con sindrome radiologicamente isolata (RIS) e sindrome clinicamente isolata (CIS) livelli elevati di sNfL indicano un rischio maggiore di sviluppare la SM in futuro⁽¹³⁾.

NfL sierico come biomcatore di attività di malattia

Le ricadute e le lesioni captanti il gadolinio che causano danno neuronale acuto sono i determinanti più importanti dei picchi ematici della sNfL, anche a causa del concomitante danno della barriera emato-encefalica. Inoltre livelli elevati di sNfL sono stati associati a un aumentato rischio di ricadute negli anni a venire⁽⁶⁾.

Vari studi hanno confermato il valore predittivo di alti livelli della sNfL per la futura atrofia cerebrale mentre i dati relativi alla progressione della disabilità sono stati finora meno convincenti⁽⁶⁾. Una spiegazione plausibile alle discrepanze osservate è legata al fatto che i livelli della sNfL riflettono fortemente il danno neuronale infiammatorio acuto, dovuto a ricadute o lesioni subcliniche alla RM, potenzialmente mascherando quindi processi neurodegenerativi a lenta progressione⁽⁶⁾.

NfL sierico in combinazione con altri marcatori

L'uso combinato della sNfL assieme ad altri biomarca-

tori che riflettono l'attivazione gliale, l'infiammazione intratecale o la patologia della materia grigia sono molto promettenti. La proteina gliale fibrillare acida (GFAP), la principale proteina del citoscheletro degli astrociti, sta suscitando grande interesse come secondo importante biomcatore ematico in correlazione con la sNfL⁽¹⁴⁾.

I primi studi nei pazienti con SM hanno suggerito che i livelli di GFAP non aumentano particolarmente in corso di ricadute o infiammazione acuta suggerendo quindi un possibile utilizzo di GFAP nel chiarire la patologia neurodegenerativa gliale in atto.

La valutazione simultanea di sNfL e GFAP potrebbe essere utile per differenziare l'attività della SM nei diversi stadi della malattia⁽⁶⁾.

NfL sierico come biomcatore della risposta al trattamento

I valori della sNfL nei pazienti con SM in trattamento con farmaci immunomodulanti sono generalmente inferiori rispetto ai pazienti non trattati e l'inizio di qualsiasi trattamento è associato a una diminuzione del livello di sNfL⁽¹⁵⁾. Nello studio ASCLEPIOS (ofatumumab *versus* teriflunomide), la sNfL è stata inclusa per la prima volta in modo prospettico come *endpoint* secondario in uno studio di fase 3 sulla SM⁽¹⁶⁾.

Le misurazioni ripetitive e la valutazione delle variazioni longitudinali della sNfL saranno probabilmente una parte importante del supporto e della gestione delle decisioni terapeutiche⁽⁶⁾.



Il Neurofilamento nelle patologie infiammatorie demielinizzanti associate ad anticorpi anti-gliali (AQP4 e MOG)

I disordini dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD) comprendono un gruppo di malattie autoimmuni infiammatorie del sistema nervoso centrale (SNC) con una predilezione per i nervi ottici e il midollo spinale⁽¹⁷⁾. La maggior parte dei pazienti con NMOSD presenta anticorpi contro i canali dell'acqua acquaporina-4 (AQP4-Ac), che si trovano prevalentemente alle estremità dei processi astrocitari. La NMOSD AQP4-Anticorpo-positiva è considerata pertanto un'astrocitopatia autoimmune con demielinizzazione secondaria. Utilizzando saggi cellulari (*cell-based assays*), gli anticorpi della glicoproteina mielinica degli oligodendrociti (MOG-Ac) possono essere rilevati in un sottogruppo di pazienti NMOSD che sono AQP4-Ac negativi. I casi di malattia associata ad anticorpi anti-MOG (MOGAD) mostrano da un punto di vista patologico una demielinizzazione predominante con conservazione degli astrociti⁽¹⁸⁾. I livelli di sNfL sono significativamente elevati nei pazienti con NMOSD, in particolare, e MOGAD^(11, 18-19). A differenza della SM nei pazienti con NMOSD non è stato osservato un cambiamento significativo nei livelli di sNfL tra le fasi di ricaduta e remissione^(10, 18).

I livelli di GFAP sierica sono notevolmente più alti nei pazienti con NMOSD AQP4-ab-positivi e il rapporto sGFAP/sNfL ha mostrato una buona discriminazione tra i tre gruppi di malattie.

Livelli diversi di sNfL e sGFAP sottendono contributi diversi del danno astrocitario e neuronale. I pazienti con NMOSD AQP4-Ac hanno rapporti sGFAP/sNfL più alti, a conferma della natura astrocitopatica dominante di questa patologia. Il rapporto sGFAP/sNfL è più basso nella SMRR, in verosimile relazione ad una compromissione neuro-assonale prevalente sull'astrocitopatia, mentre MOGAD si colloca ad un livello intermedio⁽¹⁸⁾.

I livelli di sNfL sono aumentati in corso di ricadute nei pazienti con MOGAD e SMRR, mentre i livelli di sGFAP sono aumentati in tutti e tre i gruppi di malattie. Infine sia le concentrazioni di sNfL che di sGFAP sembrano correlare ai punteggi EDSS nei pazienti NMOSD e MOGAD^(10, 18).

Il Neurofilamento nelle encefaliti autoimmuni associate ad anticorpi anti-neuronali

I due tipi più comuni di encefaliti autoimmuni (EA) associate ad anticorpi anti-neuronali sono l'encefalite da anticorpi anti-NMDAR receptor (NMDAR-E) e l'encefalite

da anticorpi anti-LGI1 (LGI1-E)⁽²⁰⁾. Le EA possono essere difficili da trattare e buoni biomarcatori che assistano nel processo decisionale sono scarsi.

Livelli elevati di NfL nel liquido cerebrospinale alla diagnosi sembrano associarsi ad un esito di malattia a lungo termine più sfavorevole sia nella NMDAR-E che in LGI1-E⁽²¹⁾. Nel siero i livelli di NfL sono significativamente aumentati nei pazienti con EA mediata da anticorpi, in correlazione con i livelli liquorali, indipendentemente dal profilo infiammatorio liquorale o di risonanza e dal tipo di anticorpi⁽²²⁾. Una sfida importante nella diagnosi di NMDAR-E è la diagnosi differenziale con un primo episodio di psicosi dovuto a malattia psichiatrica, in assenza di altri elementi clinici suggestivi di encefalite. Il test anticorpale a livello liquorale permette la diagnosi differenziale, ma le punture lombari sono difficili da ottenere nelle strutture psichiatriche. Un recente studio ha dimostrato come la sNfL misurato alla diagnosi di NMDAR-E correla con la gravità della malattia ma non con l'esito a lungo termine. In particolare è stato dimostrato che i pazienti giovani con un primo episodio di psicosi ed elevati livelli di sNfL hanno una elevata probabilità di avere NMDAR-E giustificando in tal modo l'esecuzione di test anticorpali nel liquido cerebrospinale nei pazienti con un primo episodio psicotico ad eziologia non chiara⁽²³⁾.

Conclusioni

La misurazione delle proteine del neurofilamento a livello sierico con metodiche ad elevata sensibilità ha dimostrato di poter colmare una lacuna nella valutazione del danno neuro-assonale in vari disturbi neurologici tra i quali la SM e altre malattie autoimmuni del SNC.

Per la prima volta, questo approccio fornisce una valutazione delle conseguenze del danno al tessuto cerebrale con un semplice campione ematico, un progresso importante per aiutare la ricerca e la pratica clinica.

Numerosi studi nella SM studi hanno collegato la sNfL con l'attività della malattia, la progressione della disabilità, la risposta al trattamento e la prognosi nei pazienti con SM, comprovando il ruolo della sNfL come primo biomarcatore ematico di attività di malattia e di risposta al trattamento. Analogamente un ruolo simile sta emergendo anche in altre malattie infiammatorie del SNC, potenzialmente in combinazione con altri biomarcatori.

Data la continua espansione del panorama terapeutico nella SM la sNfL potrà supportare un processo decisionale individualizzato. Ulteriori studi saranno necessari per capire come integrare questi risultati con i dati clinici e radiologici.

Bibliografia

1. Khalil M, Teunissen CE, Otto M, et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nat. Rev. Neurol.* 2018; 14:577–589. Available at: <http://www.nature.com/articles/s41582-018-0058-z>.
2. Deisenhammer F, Egg R, Giovannoni G, et al. EFNS guidelines on disease-specific CSF investigations. *Eur. J. Neurol.* 2009; 16(6):760–e163.
3. Kuhle J, Barro C, Andreasson U, et al. Comparison of three analytical platforms for quantification of the neurofilament light chain in blood samples: ELISA, electrochemiluminescence immunoassay and Simoa. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2016; 54(10):1655–1661.
4. Disanto G, Barro C, Benkert P, et al. Serum Neurofilament light: A biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2017; 81(6):857–870.
5. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. *Multiple Sclerosis.* *N. Engl. J. Med.* 2018; 378(2):169–180.
6. Bittner S, Oh J, Havrdová EK, Tintoré M, Zipp F. The potential of serum neurofilament as biomarker for multiple sclerosis. *Brain.* 2021; 144(10):2954–2963.
7. Novakova L, Zetterberg H, Sundström P, et al. Monitoring disease activity in multiple sclerosis using serum neurofilament light protein. *Neurology.* 2017; 89(22):2230–2237.
8. Peng L, Bi C, Xia D, Mao L, Qian H. Increased cerebrospinal fluid neurofilament light chain in central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2019; 30(January):123–128. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.02.009>.
9. Kim H, Lee EJ, Kim S, et al. Serum biomarkers in myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *Neurol. Neuroimmunol. neuroinflammation.* 2020; 7(3):1–6.
10. Watanabe M, Nakamura Y, Michalak Z, et al. Serum GFAP and neurofilament light as biomarkers of disease activity and disability in NMOSD. *Neurology.* 2019; 93(13):E1299–E1311.
11. Mariotto S, Ferrari S, Gastaldi M, et al. Neurofilament light chain serum levels reflect disease severity in MOG-Ab associated disorders. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2019; 90(11).
12. Dalla Costa G, Martinelli V, Moiola L, et al. Serum neurofilaments increase at progressive multifocal leukoencephalopathy onset in natalizumab-treated multiple sclerosis patients. *Ann. Neurol.* 2019; 85(4):606–610.
13. Matute-Blanch C, Villar LM, Álvarez-Cermeño JC, et al. Neurofilament light chain and oligoclonal bands are prognostic biomarkers in radiologically isolated syndrome. *Brain.* 2018; 141(4):1085–1093.
14. Abdelhak A, Foschi M, Abu-Rumeileh S, et al. Blood GFAP as an emerging biomarker in brain and spinal cord disorders. *Nat. Rev. Neurol.* 2022; 0123456789.
15. Preziosa P, Rocca MA, Filippi M. *Current state-of-art of the application of serum neurofilaments in multiple sclerosis diagnosis and monitoring.* Taylor & Francis; 2020. Available at: <https://doi.org/10.1080/14737175.2020.1760846>.
16. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, et al. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383(6):546–557.
17. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. *International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders.* *Neurology.* 2015; 85(2):177–189. Available at: <http://www.neurology.org/content/85/2/177.abstract?etoc>.
18. Chang X, Huang W, Wang L, et al. Serum Neurofilament Light and GFAP Are Associated With Disease Severity in Inflammatory Disorders With Aquaporin-4 or Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibodies. *Front. Immunol.* 2021; 12(March).
19. Mariotto S, Farinazzo A, Monaco S, et al. Serum neurofilament light chain in NMOSD and related disorders: Comparison according to aquaporin-4 and Myelin Oligodendrocyte glycoprotein antibodies status. *Mult. Scler. J. - Exp. Transl. Clin.* 2017; 3(4).
20. Zuliani L, Marangoni S, De Gaspari P, et al. Epidemiology of neuronal surface antibody-mediated autoimmune encephalitis and antibody-based diagnostics. *J. Neuroimmunol.* 2021; (April):577598. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2021.577598>.
21. Nissen MS, Ryding M, Nilsson AC, et al. CSF-Neurofilament Light Chain Levels in NMDAR and LGI1 Encephalitis: A National Cohort Study. *Front. Immunol.* 2021; 12(December):1–11.
22. Mariotto S, Gajofatto A, Zuliani L, et al. Serum and CSF neurofilament light chain levels in antibody-mediated encephalitis. *J. Neurol.* 2019; 266:1643–1648.
23. Guasp M, Martín-Aguilar L, Sabater L, et al. Neurofilament Light Chain Levels in Anti-NMDAR Encephalitis and Primary Psychiatric Psychosis. *Neurology.* 2022; Feb 10.

Le rappresentazioni corporee nella sclerosi multipla

Gina Ferrazzano¹, Antonella Conte²

¹Dipartimento di Neuroscienze Umane, Sapienza, Università di Roma, Roma, Italia

²IRCCS Neuromed, Pozzilli, IS, Italia

Cosa sono le rappresentazioni corporee

Le rappresentazioni corporee sono il risultato della integrazione di stimoli di tipo enterocettivo, esterocettivo e motorio e sono coinvolte nella percezione della posizione degli arti nello spazio, nella programmazione dei movimenti e nella consapevolezza del proprio corpo (De Vignemont, 2011; Palermo *et al.*, 2014). Nel corso degli anni la definizione delle rappresentazioni corporee ha subito diverse modifiche e solo recentemente è stata proposta una classificazione in due forme: le rappresentazioni corporee orientate all'azione e quelle non orientate all'azione (Palermo *et al.*, 2014; Di Vita *et al.*, 2016; Raimo *et al.*, 2022). Le rappresentazioni corporee orientate all'azione sono dedicate principalmente alla pianificazione e al controllo dei movimenti e corrispondono allo schema corporeo. Le rappresentazioni corporee non orientate all'azione non sono funzionalmente specializzate per supportare le azioni, ma risultano essere rilevanti per la percezione, il riconoscimento del proprio corpo, e corrispondono all'immagine corporea (Longo, 2016). L'immagine corporea include, inoltre, l'aspetto emotivo, i ricordi, le motivazioni e i propositi dell'azione svolta. Lo schema corporeo e l'immagine corporea sono costantemente interconnesse e la loro interazione svolge un ruolo importante nel determinare la corretta esecuzione del movimento in risposta ai continui cambiamenti e stimoli che originano sia all'esterno che all'interno del corpo.

Da un punto di vista fisiopatologico, sono stati identificati due circuiti alla base delle rappresentazioni corporee (Naito *et al.*, 2016; Pitron *et al.*, 2018): (i) il circuito di controllo sensorimotorio, costituito dall'area motoria e somatosensoriale, dai gangli della base, dal talamo e dal cervelletto, che contribuisce alla formazione delle rappresentazioni corporee, ed è coinvolto, ad esempio, nelle correzioni

pide del movimento; e (ii) il circuito fronto-parietale che si estende dal giro frontale inferiore alla corteccia parietale posteriore, che integra le informazioni ambientali insieme alle informazioni corporee in un'unica percezione, fornendo così una rappresentazione corporea adeguata al contesto ambientale.

Diversi studi basati sulle illusioni motorie, ovvero condizioni in cui i soggetti percepiscono un movimento senza in realtà farlo, hanno ulteriormente evidenziato il ruolo svolto dalla corretta integrazione multisensoriale nel garantire l'integrità delle rappresentazioni corporee.

L'integrità delle rappresentazioni corporee può essere valutata mediante diversi approcci, ad esempio scale cliniche (Di Cara *et al.*), specifici test neurocognitivi somministrati da neuropsicologi, o paradigmi sperimentali basati sull'illusione motoria, ovvero l'illusione di pinocchio, l'illusione della mano di gomma o l'illusione virtuale di tutto il corpo (Martel *et al.*, 2016). Quest'ultima utilizza la realtà virtuale che prevede la simulazione di situazioni reali mediante l'utilizzo di un computer e l'ausilio di interfacce appositamente sviluppate.

Sclerosi multipla e rappresentazioni corporee

La sclerosi multipla (SM) è una malattia neurologica infiammatoria demielinizante a patogenesi autoimmune che coinvolge la sostanza bianca del sistema nervoso centrale (Lublin *et al.*, 2014). Il coinvolgimento della sostanza bianca determina un'alterazione della trasmissione degli impulsi nervosi in molteplici vie (ad esempio motorie, sensoriali, visive) e alterazioni nella connettività tra le aree corticali. Studi di risonanza magnetica e di anatomia patologica hanno dimostrato che, oltre alla demielinizzazione, è presente anche una progressiva perdita neuronale che è alla base dell'accumulo di disabilità sin dalle primissime fasi della malattia (Giovannoni *et al.*, 2022).

Come risultato sia della demielinizzazione che della perdita assonale, le persone con SM possono presentare alterazioni delle diverse modalità sensoriali e dei complessi meccanismi di integrazione delle stesse, come quelli coinvolti nelle rappresentazioni corporee, contribuendo a determinare un aumento della disabilità fisica (Nava *et al.*, 2018; Costantini, 2014).

Diversi autori hanno indagato le rappresentazioni corporee in persone con SM riportando però dati discordanti verosimilmente dovuti alle differenti modalità di misurazione delle rappresentazioni corporee e di numerosità campionaria (Di Cara *et al.*, 2019).

Mediante l'uso di scale cliniche, sia autosomministrate che non, alcuni Autori hanno dimostrato un'alterazione dell'immagine corporea in persone con forme recidivanti-remittenti di SM riportando inoltre una correlazione della entità di alterazione con il grado di disabilità clinica (Samonds *et al.*, 1989; Pfaffenberger *et al.*, 2011).

Altri Autori, al contrario, hanno osservato l'integrità dell'immagine corporea (Kindrat *et al.*, 2007). Con un paradigma sperimentale basato sulla cosiddetta illusione della mano di gomma Nava *et al.*, (Nava *et al.*, 2018) hanno dimostrato che le persone con forme recidivanti-remittenti di SM effettuavano errori nel localizzare la posizione dei propri segmenti corporei, mentre presentavano una normale consapevolezza del corpo. Un altro aspetto che è emerso dagli studi che hanno indagato le rappresentazioni corporee in SM è la correlazione tra l'alterata immagine corporea e la presenza dei sintomi depressivi.

È noto che gli aspetti emozionali siano coinvolti sia nell'esecuzione del movimento che nelle rappresentazioni corporee (Pfaffenberger *et al.*, 2011). Infatti, lo schema corporeo e l'immagine corporea interessano sia condizioni che riguardano come ed in che modo noi percepiamo il nostro corpo, ma anche come ed in che modo il nostro corpo viene percepito dagli altri evidenziando l'importanza che i fattori psicologici e sociali hanno in questa funzione cognitiva.

Gli studi fino ad ora disponibili si sono focalizzati esclusivamente sull'immagine corporea tralasciando il ruolo fondamentale che lo schema corporeo possa avere nell'esecuzione e nella pianificazione del movimento nelle persone con SM. Inoltre, sono state studiate soltanto forme recidivanti-remittenti di SM e non forme progressive che, essendo caratterizzate da una disabilità maggiore, potrebbero presentare una compromissione delle rappresentazioni corporee.

Infine, solo pochi studi hanno previsto la misurazione delle rappresentazioni corporee in un gruppo di controllo di soggetti sani.

Ruolo del recupero funzionale delle rappresentazioni corporee nel controllo della disabilità nella sclerosi multipla

Le rappresentazioni corporee pur essendo delle funzioni cognitive molto importanti nello svolgimento delle attività di vita quotidiana sono purtroppo, ad oggi, poco studiate e poco quantificate nelle persone con SM. In SM sono state ampiamente descritte disfunzioni propriocettive, disturbi sensoriali e alterazioni nella sincronizzazione delle afferenze multisensoriali che potrebbero contribuire a determinare l'alterazione delle rappresentazioni corporee. Inoltre, il ruolo degli aspetti cognitivi nella SM è ormai riconosciuto da tempo ed è noto che possano contribuire al peggioramento della disabilità avendo effetti importanti sulla gestione delle attività quotidiane e sulla vita sociale (Benedict *et al.*, 2020). Pertanto, avere maggiori informazioni circa i meccanismi fisiopatologici responsabili delle alterazioni dello schema corporeo e dell'immagine corporea in SM potrebbe essere utile per sviluppare strategie di trattamento non farmacologiche.

Un possibile approccio terapeutico non farmacologico potrebbe essere un programma standardizzato di riabilitazione cognitiva delle rappresentazioni corporee basato su un metodo ristorativo ovvero un *training* che sfrutti le abilità cognitive residue ripetuto con frequenza plurisettimanale. La riabilitazione cognitiva dovrebbe, pertanto, essere intesa come un trattamento in aggiunta alla terapia modificante il decorso di malattia e potrebbe essere utile non solo per cercare di ridurre l'impatto di queste funzioni cognitive sulle *performances* motorie delle persone con SM rendendole più autonome, ma anche per migliorare gli aspetti emozionali come ansia e depressione che spesso si associano a questi deficit. La riabilitazione cognitiva potrebbe essere svolta presso il proprio centro SM sotto la supervisione di un neurologo o di un neuropsicologo. Tuttavia, proprio le persone con SM che più verosimilmente presentano alterazioni di *performances* in queste funzioni e sarebbero le destinatarie ottimali di strategie riabilitative, sono spesso impossibilitate a recarsi presso i centri di riferimento a causa di elevata disabilità fisica, indisponibilità dei *caregivers*, distanza della propria abitazione dal centro, situazioni logistiche ostative di varia natura. In linea con lo sviluppo di strategie di presa in carico del paziente da parte del territorio suggerito nel PNRR, le soluzioni terapeutiche potrebbero essere veicolate da programmi di tele-riabilitazione che le persone con SM potrebbero svolgere presso il proprio domicilio. A tal riguardo vi sono evidenze di letteratura che supportano una pari efficacia della tele-riabilitazione rispetto a quella effettuata

in presenza nel raggiungimento degli obiettivi riabilitativi (Benedict *et al.*, 2020).

In conclusione, le rappresentazioni corporee possono essere considerate come una funzione cognitiva la cui integrità è fondamentale nel garantire un'adeguata esecuzione dei movimenti e una corretta percezione ed interazione del proprio corpo con l'ambiente esterno. Nonostante ciò, ad oggi, la conoscenza dei meccanismi fisiopatologici e la standardizzazione delle modalità di misurazione delle

performances sono limitate. Perseguendo una visione olistica del paziente che auspica una presa in carico globale delle necessità somatiche, psicologiche e cognitive delle persone con SM, appare di fondamentale importanza l'implementazione dell'assessment cognitivo e di funzioni complesse, come le rappresentazioni corporee, nella pratica clinica con la finalità di offrire alle persone con SM strategie riabilitative cognitive come parte integrante del programma di cura.

Bibliografia

- De Vignemont, F., 2011. *Embodiment, ownership and disownership*. *Conscious Cogn* 20, 82–93. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2010.09.004>.
- Palermo, L., Di Vita, A., Piccardi, L., Trabalesi, M., Guariglia, C., 2014. *Bottom-up and top-down processes in body representation: a study of brain-damaged and amputee patients*. *Neuropsychology* 28, 772–781. <https://doi.org/10.1037/neu0000086>.
- Di Vita, A., Boccia, M., Palermo, L., Guariglia, C., 2016. *To move or not to move, that is the question! Body schema and non-action oriented body representations: An fMRI meta-analytic study*. *Neurosci Biobehav Rev* 68, 37–46. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.05.005>.
- Raimo, S., Boccia, M., Di Vita, A., Iona, T., Cropano, M., Ammendolia, A., Colao, R., Angelillo, V., Maiorino, A., Guariglia, C., Grossi, D., Palermo, L., 2022. *Body Representation Alterations in Patients with Unilateral Brain Damage*. *J Int Neuropsychol Soc* 28, 130–142. <https://doi.org/10.1017/S1355617721000151>.
- Longo, M.R., 2017. *Distorted body representations in healthy cognition*. *Q J Exp Psychol (Hove)* 70, 378–388. <https://doi.org/10.1080/17470218.2016.1143956>.
- Naito, E., Morita, T., Amemiya, K., 2016. *Body representations in the human brain revealed by kinesthetic illusions and their essential contributions to motor control and corporeal awareness*. *Neurosci Res* 104, 16–30. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2015.10.013>.
- Pitron V, Alsmith A, de Vignemont F. 2018. *How do the body schema and the body image interact?* *Conscious Cogn*. Oct;65:352-358. doi: 10.1016/j.concog.2018.08.007.
- Di Cara M, Lo Buono V, Corallo F, Cannistraci C, Rifichi C, Sessa E, D'Aleo G, Bramanti P, Marino. *Body image in multiple sclerosis patients: a descriptive review*. *S.Neurol Sci*. 2019 May;40(5):923-928. doi: 10.1007/s10072-019-3722-1.
- Martel M, Cardinali L, Roy AC, Farnè A. *Tool-use: An open window into body representation and its plasticity*. *Cogn Neuropsychol*. 2016 Feb-Mar;33(1-2):82-101. doi: 10.1080/02643294.2016.1167678.
- Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, Wolinsky JS, Balcer LJ, Banwell B, Barkhof F, Bebo B Jr, Calabresi PA, Clanet M, Comi G, Fox RJ, Freedman MS, Goodman AD, Inglese M, Kappos L, Kieseier BC, Lincoln JA, Lubetzki C, Miller AE, Montalban X, O'Connor PW, Petkau J, Pozzilli C, Rudick RA, Sormani MP, Stüve O, Waubant E, Polman CH. *Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions*. *Neurology*. 2014 Jul 15;83(3):278-86.
- Giovannoni G, Popescu V, Wuerfel J, Hellwig K, Iacobescu E, Jensen MB, García-Domínguez JM, Sousa L, De Rossi N, Hupperts R, Fenu G, Bodini B, Kuusisto HM, Stankoff B, Lycke J, Airas L, Granziera C, Scalfari A. *Smouldering multiple sclerosis: the 'real MS'*. *Ther Adv Neurol Disord*. 2022 Jan 25;15:17562864211066751. doi: 10.1177/17562864211066751.
- Nava, E., Mattioli, F., Gamberini, C., Stampatori, C., Bellomi, F., Turati, C., Capra, R., Bolognini, N., 2018. *Altered bodily self-consciousness in multiple sclerosis*. *J Neuropsychol* 12, 463–470. <https://doi.org/10.1111/jnp.12134>.
- Costantini, M., 2014. *Body perception, awareness, and illusions*. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci* 5, 551–560. <https://doi.org/10.1002/wcs.1309>.
- Samonds R J , Cammermeyer M. 1989. *Perceptions of body image in subjects with multiple sclerosis: a pilot study*. *J Neurosci Nurs Jun*;21(3):190-4. doi: 10.1097/01376517-198906000-00010.
- Pfaffenberger N, Gutweniger S, Kopp M, Seeber B, Stürz K, Berger T, Günther V. 2011. *Impaired body image in patients with multiple sclerosis*. *Acta Neurol Scand*. Sep;124(3):165-70. doi: 10.1111/j.1600-0404.2010.01460.
- Kindrat S. 2007. *The relationship between body image and depression in women diagnosed with relapsing remitting multiple sclerosis*. *Can J Neurosci Nurs*.;29(1):8-13.
- Benedict R.H.B., Amato M. P., DeLuca J., Geurts J.J.G. 2020. *Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues*. *Lancet Neurol*. 19(10):860-871. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30277-5.

Terapia della sclerosi multipla tra passato e futuro

Maria Chiara Buscarinu
UOC Neurologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Sant'Andrea, Roma

Introduzione

Lo scenario terapeutico della sclerosi multipla nell'ultimo ventennio si è arricchito enormemente di farmaci con differente meccanismo di azione e grado di efficacia e numerosi sono i farmaci ancora in sperimentazione, verso i quali nutriamo grandi speranze specie per le forme di malattia più sfortunate, come quelle progressive (Fig. 1).

Questa ampia disponibilità di farmaci ci ha permesso di poter personalizzare la terapia attraverso la definizione di un "profilo paziente", considerando variabili che hanno un valore prognostico, come genere, età, quadro clinico e carico lesionale, storia clinica e terapeutica pregresse, ma anche aspetti importanti per l'aderenza al trattamento, come comorbidità, stile e programmi di vita personale e professionale del paziente (Rotstein *et al*, 2019).

Le linee guida internazionali suggeriscono l'inizio di una terapia il prima possibile, anche in quelle forme di malattia non ancora chiaramente definite, come le sindromi clinicamente isolate.

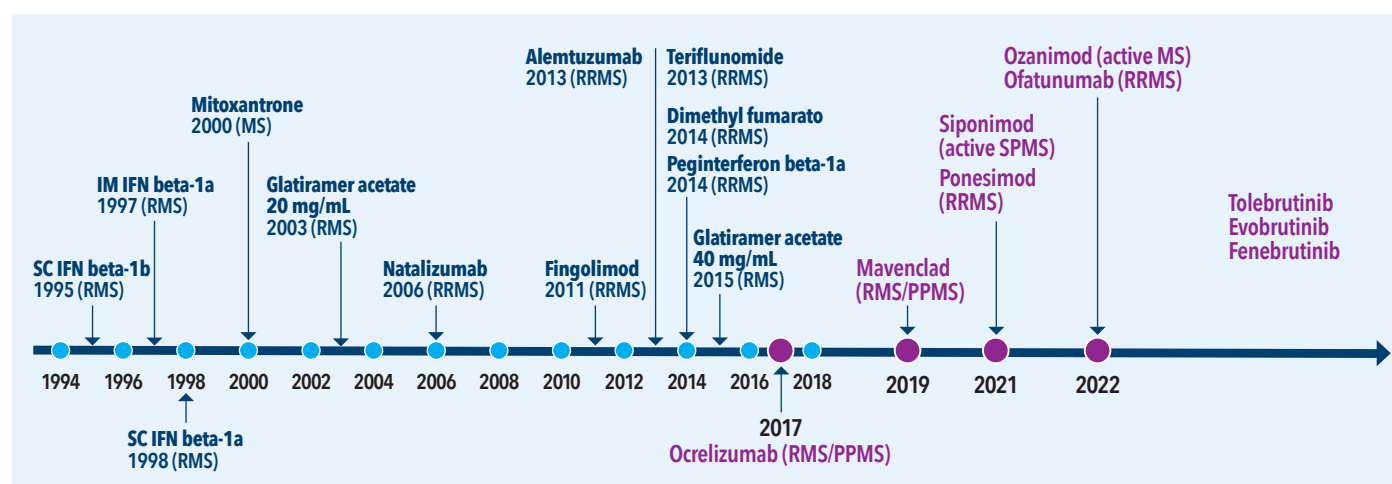
L'attività di malattia all'esordio, il recupero dalla ricaduta e

il carico lesionale, sono di certo gli elementi che *in primis* indirizzano il clinico sull'approccio terapeutico.

Generalmente nei quadri clinici "mild", quindi in forme non aggressive di SM, specie se in assenza di fattori prognostici negativi, si tende a prediligere un approccio definito ad *Escalation*, che prevede l'utilizzo di farmaci con un ridotto profilo di efficacia, (ad esempio dimetilfumarato, glatiramer acetato, interferoni, teriflunomide), a cui si associa uno stretto e attento monitoraggio clinico e di neuroimmagini, che possa indentificare elementi riconducibili ad una risposta subottimale al trattamento. In questi casi, infatti, si deve pensare di effettuare una revisione terapeutica verso farmaci a più elevata efficacia. (Freedman *et al*, 2018)

Nei pazienti con indici prognostici negativi e una malattia molto florida fin dall'esordio, è invece necessario intervenire con farmaci a più alta efficacia all'inizio. È quindi opportuno prediligere quell'approccio che la letteratura internazionale definisce approccio *early highly effective treatment*, scegliendo tra due tipologie di intervento: la strate-

Fig.1 - Scenario terapeutico della sclerosi multipla.



gia di Induzione (“*Induction*”) o di immunomodulazione/ immunodepressione cronica.

I protocolli di induzione prevedono la somministrazione di farmaci (ad es. alemtuzumab, cladribina) per un breve periodo, ciclicamente (2 anni): la rapida immunosoppressione/immunoablazione e la conseguente immunoricostruzione determinano un immediato e persistente per cambiamento dell’assetto immunologico del paziente. La immunomodulazione/depressione cronica invece, è attuabile con farmaci ad elevata efficacia e somministrazione cronica (ad es. Natalizumab, gli antisfingosina 1 fosfato (anti S1P), Ocrelizumab), che inducano una risposta terapeutica rapida e altamente efficace con un mantenimento dello stato di risposta nel lungo termine. (Ontaneda *et al*, 2019).

È raro che con questi farmaci si osservi una risposta al trattamento non adeguata. La revisione terapeutica viene pertanto attuata in caso di comparsa di effetti avversi (ad es. positività al JCV per il Natalizumab; marcata linfopenia in caso di terapia con Fingolimod). Tuttavia, se si dovesse riscontrare anche una risposta sub ottimale a questi trattamenti, le linee guida consiglierebbero di intraprendere una terapia sempre ad alta efficacia ma con meccanismo d’azione differente (Freedman *et al*. 2018) (Fig. 2).

La difficoltà maggiori nella scelta terapeutica, si hanno per le forme di malattia progressiva, e in particolare secondariamente progressiva. Quasi tutti i farmaci che sono oggi utilizzati per le forme di malattia recidivanti remittenti sono stati studiati anche nelle forme secondariamente progressive (SMSP), senza però ottenere di fatto indicazione. Solo nell’ultimo anno è stato approvato il primo farmaco con indicazione per le SMSP e attualmente sono numerosi i farmaci in sperimentazione.

Farmaci di recente approvazione

Nel 2021 è stato approvato il primo farmaco per le forme di malattia SP, il **Siponimod**: appartiene alla classe dei modulatori dei recettori della sfingosina 1-fosfato presente sulla superficie dei linfociti. Si lega in modo selettivo a due dei cinque recettori accoppiati a proteine G (GPCR) per S1P, più precisamente S1P1 e S1P5 e agendo come antagonista dei recettori S1P1 espressi sui linfociti, previene la fuoriuscita dei linfociti dai linfonodi, con conseguente linfopenia periferica e riduzione del ricircolo delle cellule T nel sistema nervoso centrale (SNC). L’efficacia di siponimod nelle forme SMSP è stata studiata in uno studio di fase III (Studio Expand) randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, in pazienti con SMSP che ave-

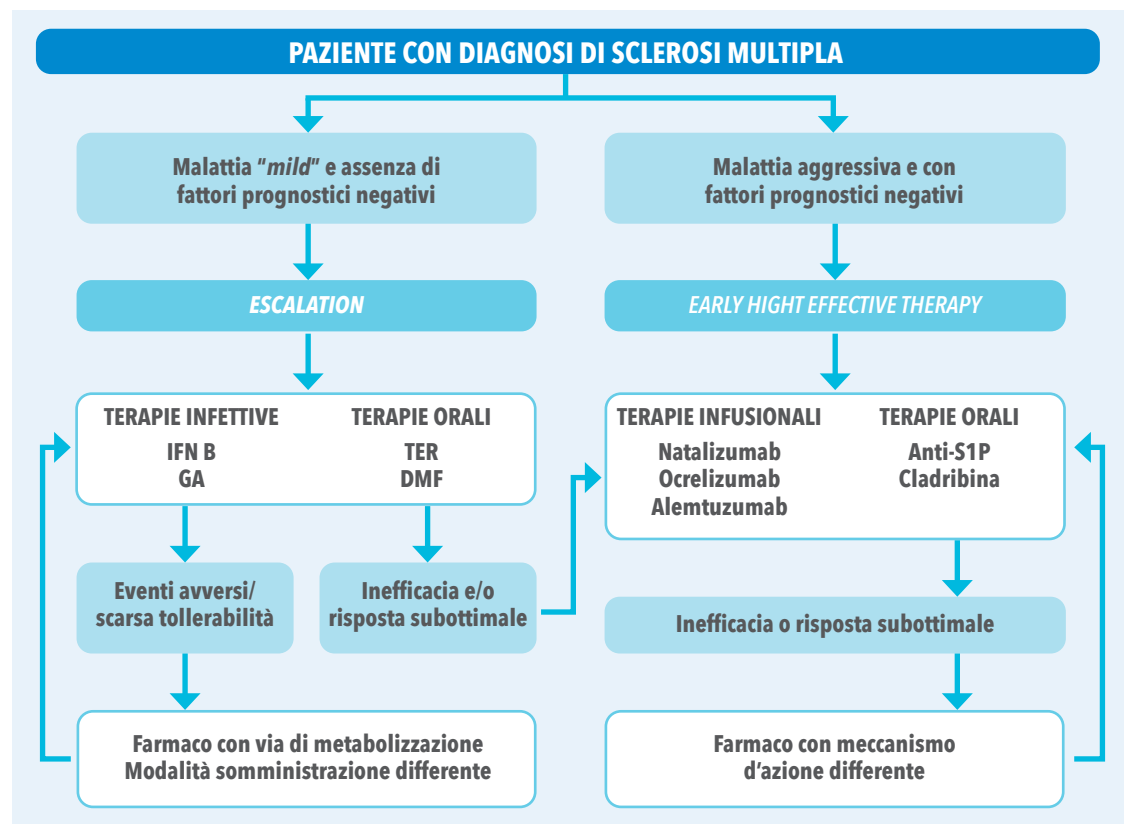


Fig.2 - Algoritmo terapeutico per RSM.

vano una documentata evidenza di progressione nei 2 anni precedenti, in assenza di recidive o indipendentemente da esse, nessuna evidenza di recidiva nei 3 mesi prima dell'arruolamento nello studio e con un punteggio mediano di *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) compreso tra 3,0 e 6,5 all'ingresso nello studio. I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 per ricevere siponimod 2 mg una volta al giorno o placebo, con valutazioni cliniche allo *screening*, ogni 3 mesi e al momento della recidiva, e la RM allo *screening* e ogni 12 mesi. L'*endpoint* primario dello studio era il tempo alla progressione della disabilità confermata a 3 mesi (CDP), definita come un aumento di almeno 1 punto della scala EDSS rispetto al basale (aumento di 0,5 punti per pazienti con EDSS al basale pari o superiore a 5,5) mantenuto per 3 mesi. I principali *endpoint* secondari erano il tempo al peggioramento di almeno il 20% rispetto al basale nel test T25W (*timed 25-foot walk*), confermato a 3 mesi e la modifica del volume delle lesioni in T2 rispetto al basale. Ulteriori *endpoint* secondari comprendevano la valutazione delle modifiche del volume cerebrale e misure sull'attività infiammatoria della malattia (tasso di recidive annualizzato, lesioni rilevate con RM), e la valutazione delle *performance* cognitive, valutate con il *Symbol Digit Modality Test*. I risultati dello studio hanno mostrato una riduzione variabile ma coerente del rischio nel tempo di CDP confermato a 3 e a 6 mesi con siponimod rispetto al placebo: la CDP a 3 e a 6 mesi è stata significativamente ritardata con siponimod, con una riduzione del rischio di CDP confermata a 3 mesi del 21% rispetto al placebo e una riduzione del rischio di CDP confermata a 6 mesi del 26% rispetto al placebo. Anche nel sottogruppo di pazienti con malattia attiva (definito come pazienti con recidiva nei 2 anni precedenti lo studio e/o presenza di lesioni in T1 captanti il gadolinio al basale), il tempo all'insorgenza della CDP a 3 e a 6 mesi nei pazienti con malattia attiva trattati con siponimod è stato significativamente ritardato, rispettivamente del 31% rispetto al placebo e del 37% rispetto al placebo (Kappos *et al*, 2016 e 2018).

Il farmaco ha pertanto ricevuto indicazione per il trattamento di pazienti adulti con SMSP con malattia attiva evidenziata da recidive o da caratteristiche radiologiche di attività infiammatoria.

Sempre nell'ultimo anno è stato approvato anche un altro anti-S1P, **Ozanimod**. Si lega con elevata affinità ai recettori 1 e 5 della sfingosina-1-fosfato (S1P1 e S1P5), determinando una riduzione media della conta linfocitaria nel sangue periferico a circa il 45% dei valori basali a causa della ritenzione reversibile dei linfociti nei tessuti linfoidi e la conseguente riduzione della migrazione dei linfociti nel SNC.

È indicato per il trattamento di pazienti adulti con sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR) con malattia in fase attiva, come definito da caratteristiche cliniche o di *imaging*. Ha ricevuto l'approvazione dopo essere stato valutato in due studi clinici randomizzati, in doppio cieco, doppio placebo, a gruppi paralleli, controllati con farmaco attivo, con disegno ed endpoint simili, in pazienti affetti da SM recidivante-remittente (SMRR): il primo studio, (studio SUNBEAM), era uno studio della durata di 1 anno in cui i pazienti hanno continuato il trattamento assegnato oltre il 12° mese fino al completamento dello studio da parte dell'ultimo paziente arruolato; il secondo studio, (studio RADIANCE), era uno studio della durata di 2 anni. La dose di ozanimod era di 0,92 mg e 0,46 mg somministrati per via orale una volta al giorno, previa titolazione (0,23 mg i giorni 1-4, seguita da una dose incrementata a 0,46 mg i giorni 5-7); il farmaco di confronto attivo era IFN β -1a, 30 mcg somministrati per via intramuscolare una volta alla settimana. Entrambi gli studi includevano pazienti con malattia in fase attiva, definita come manifestazione di almeno una recidiva nell'anno precedente, o una recidiva nei due anni precedenti con evidenza di almeno una lesione captante gadolinio nell'anno precedente, e che avevano un punteggio alla scala EDSS tra 0 e 5,0. Gli studi hanno arruolato pazienti naïve alla DMT e precedentemente trattati con malattia in fase attiva. L'esito primario sia di SUNBEAM sia di RADIANCE era il tasso di recidive annualizzato (ARR) nell'arco del periodo di trattamento (minimo di 12 mesi) per SUNBEAM e di 24 mesi per RADIANCE. Le principali misure di esito secondarie comprendevano il numero di lesioni iperintense nuove o in espansione in T2 alla RM nell'arco di 12 e 24 mesi; il numero di lesioni captanti gadolinio in T1 alla RM a 12 e 24 mesi e il tempo alla progressione della disabilità confermata, definita come aumento di almeno 1 punto rispetto all'EDSS basale sostenuto per 12 settimane. La progressione della disabilità confermata è stata valutata prospetticamente in un'analisi combinata degli Studi 1 e 2. Gli studi SUNBEAM e RADIANCE hanno dimostrato efficacia per il trattamento con ozanimod 0,92 mg, per gli *endpoint* dello studio: hanno quindi dimostrato una riduzione della ARR del 48% e 38% nei due studi rispettivamente; CDP a 3 mesi (7,6% ozanimod *vs* 7,8% IFN β -1a i.m.) e a 6 mesi (5,8% ozanimod *vs* 4,0% IFN β -1a i.m.); ha comportato riduzioni della variazione percentuale media rispetto al basale del volume cerebrale normalizzato, rispetto a IFN β -1a i.m. (rispettivamente -0,41% *vs* -0,61% e -0,71% *vs* -0,94%, per entrambi gli studi) (Comi *et al* 2019; Cohen *et al* 2019). Il farmaco, quindi, ha ottenuto indicazione per il trattamento di pazienti adulti con SMRR, con

malattia in fase attiva, come definito da caratteristiche cliniche o di *imaging*.

Un altro recente modulatore del recettore 1 della sfingosina-1-fosfato (S1P) è il **Ponesimod**. Come i suoi analoghi, blocca la capacità dei linfociti di uscire dai linfonodi, riducendo il numero di linfociti nel sangue periferico e quindi la possibilità di migrazione linfocitaria nel sistema nervoso centrale. È indicato per il trattamento di pazienti adulti con forme recidivanti di sclerosi multipla (SMR) con malattia attiva definita sulla base di caratteristiche cliniche o radiologiche. Il primo studio di fase II, multicentrico, randomizzato, a bracci paralleli, con placebo, ha coinvolto 464 persone con SM recidivante remittente trattati per 24 settimane con 3 diversi dosaggi di ponesimod o placebo. La principale misura dello studio era il numero di lesioni attive alla risonanza magnetica. I dosaggi di 10, 20, 40 mg di ponesimod hanno ridotto il numero di lesioni rispettivamente del 43%, 83% e 77% rispetto al placebo (Olson *et al.* 2014). L'efficacia di ponesimod è stata poi valutata nello studio di fase III (OPTIMUM), uno studio di superiorità, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, con controllo attivo, teriflunomide, in pazienti con SM recidivante (SMR) trattati per 108 settimane. Lo studio ha incluso pazienti con decorso recidivante della SM dall'insorgenza (SMRR o SMSP con recidive sovrapposte) e con un punteggio EDSS compreso tra 0 e 5,5, che avevano manifestato almeno una recidiva entro l'anno precedente, oppure due recidive entro i due anni precedenti, o che avevano almeno una lesione captante il gadolinio (Gd+) ad una RM cerebrale nei 6 mesi precedenti o al basale. L'obiettivo principale dello studio, durato 2 anni, era il ARR. La terapia con ponesimod ha consentito una riduzione significativa del 30,5% del ARR rispetto teriflunomide. Inoltre, ponesimod rispetto a teriflunomide ha ridotto significativamente del 56% il numero di nuove lesioni infiammatorie alla RM cerebrale. Nessuna differenza è stata osservata nell'accumulo di disabilità confermata. Una fase di estensione dello studio OPTIMUM è in corso, per indagare la sicurezza a lungo termine, la tollerabilità e il controllo della SMR con ponesimod. (Kappos *et al.*, 2021).

Nei prossimi mesi sarà inoltre disponibile un altro farmaco altamente efficace, l'**Ofatumumab**, un anticorpo monoclonale completamente umano anti-CD20.

La molecola CD20 è una fosfoproteina transmembrana espressa sui linfociti B dallo stadio linfocita pre-B a quello linfocita B maturo. La molecola CD20 è espressa anche su una piccola frazione di cellule T attivate. Il legame di ofatumumab a CD20 induce la lisi delle cellule B CD20+ principalmente attraverso la citotossicità complemento-

dipendente (CDC) e, in misura minore, attraverso quella cellula mediata anticorpo-dipendente (ADCC), nelle cellule che esprimono sia alti che bassi livelli di CD20.

L'efficacia e la sicurezza di ofatumumab sono state valutate in 2 studi pivotali di fase III randomizzati, in doppio cieco, con controllo attivo e di stesso disegno (ASCLEPIOS I e ASCLEPIOS II) in pazienti con forme SMR di età compresa tra 18 e 55 anni, con punteggio EDSS allo *screening* da 0 a 5,5 e che avevano avuto almeno una recidiva documentata durante l'anno precedente o due recidive durante i due anni precedenti o una risonanza magnetica con lesioni captanti gadolinio (Gd) durante l'anno precedente. Nei due studi, 927 e 955 pazienti con SMR sono stati randomizzati con rapporto 1:1, rispettivamente a ricevere iniezioni sottocutanee di 20 mg di ofatumumab ogni 4 settimane a partire dalla settimana 4 dopo un regime iniziale di 20 mg tre volte a settimana per i primi 14 giorni (al giorno 1, 7 e 14), oppure capsule da 14 mg di teriflunomide per via orale una volta al giorno. L'obiettivo primario di efficacia di entrambi gli studi era il ARR confermate, basato sulla EDSS. Gli obiettivi secondari di efficacia includevano il peggioramento del tempo di disabilità sulla EDSS (confermato a 3 mesi e 6 mesi), definito come un aumento della EDSS di $\geq 1,5$, ≥ 1 o $\geq 0,5$ in pazienti con una EDSS rispettivamente di 0, da 1 a 5, o $\geq 5,5$ al basale.

Altri *endpoint* secondari principali includevano il numero di lesioni pesate in T1 captanti gadolinio alla RM e il tasso annualizzato di lesioni nuove o ingrandite pesate in T2 alla RM. Gli *endpoint* secondari principali correlati alla disabilità sono stati valutati in una metanalisi dei dati combinati dei due studi. In entrambi gli studi di fase III, ofatumumab ha dimostrato una riduzione significativa del tasso di recidiva annualizzato rispettivamente del 50,5% e 58,5% rispetto a teriflunomide; ha ridotto significativamente il rischio di una CDP a 3 mesi del 34,4% e il rischio di CDP a 6 mesi del 32,5% rispetto a teriflunomide; in media per i due studi, ha anche ridotto del 95,9% il numero di lesioni pesate in T1 captanti gadolinio alla risonanza magnetica (RM) e dell'83,5% il tasso di lesioni nuove o ingrandite pesate in T2 alla RM rispetto a teriflunomide. (Hauser *et al.*, 2020; Gärtner *et al.*, 2022). Il farmaco ha quindi ottenuto approvazione per il trattamento di pazienti adulti con forme recidivanti di sclerosi multipla (SMR), con malattia attiva definita da caratteristiche cliniche o radiologiche.

Nuovi farmaci in fase di sperimentazione: inibitori della tirosina chinasi di Bruton (BTK)

Le tirosin-chinasi sono enzimi che mediano la fosforilazione dei residui di tirosina sulle molecole a valle che

partecipano alle vie di segnalazione. Queste chinasi hanno ruoli cruciali nella proliferazione e differenziazione cellulare, nella crescita e nel metabolismo cellulare, nella sopravvivenza e nell'apoptosi, rendendole potenziali bersagli terapeutici in varie malattie autoimmuni e linfoproliferative. La tirosina chinasi di Bruton è una tirosina chinasi citoplasmatica espressa dai linfociti B e dalle cellule mieloidi (in particolare la microglia), che hanno un ruolo cruciale nella patogenesi della sclerosi multipla. Questo, pertanto, suggerisce che gli inibitori della tirosin-chinasi di Bruton, come gli inibitori irreversibili evobrutinib, tolebrutinib e gli inibitori reversibili fenebrutinib, potrebbero costituire una alternativa terapeutica efficace per i nostri pazienti. (Correale, 2021).

Evobrutinib

È un inibitore orale selettivo della BTK che ha dimostrato di inibire l'attivazione delle cellule B sia *in vitro* che *in vivo*. Nello studio di fase II, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli è stato valutato evobrutinib (alla dose di 25 mg una volta al giorno, 75 mg una volta al giorno o 75 mg due volte al giorno), o dimetilfumarato (DMF). L'*endpoint* primario era il numero cumulativo di lesioni che potenziano il gadolinio identificate sulla risonanza magnetica pesata in T1 alle settimane 12, 16, 20 e 24. Gli *endpoint* secondari chiave includevano il tasso di ricidiva annualizzato e la variazione rispetto al basale nel punteggio EDSS. I pazienti con sclerosi multipla recidivante che hanno ricevuto 75 mg di evobrutinib una volta al giorno hanno avuto un numero significativamente inferiore di lesioni potenzianti durante le settimane dalla 12 alla 24 rispetto a quelli che hanno ricevuto il placebo. Non sono state evidenziate differenze significative con il placebo per la dose di 25 mg una volta al giorno o 75 mg due volte al giorno di evobrutinib, per la valutazione della ARR o la CDP.

Sono in corso due Studi di fase III, (evolutionRMS 1 e 2), multicentrici, randomizzati, a bracci paralleli, in doppio cieco, con *competitor* attivo (teriflunomide) in pazienti con RSM, per valutare efficacia e sicurezza di evobrutinib.

L'obiettivo principale di entrambi gli studi è quello di dimostrare la superiorità di 45 mg di evobrutinib due volte al giorno rispetto a 14 mg di teriflunomide una volta al giorno in termini ARR a 96 settimane; gli obiettivi secondari includono la CDP, la comparsa di nuove lesioni T2 o di lesioni Gd positive alla RM.

Tolebrutinib

Altro inibitore orale della BTK, è in grado di attraversare la barriera ematoencefalica e raggiungere il Sistema Nervoso Centrale, con una potenziale azione di modulare in

loco l'attività delle cellule immunitarie, tra cui macrofagi e microglia. Il primo studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, *cross-over*, della durata di 12 settimane, ha visto coinvolte 130 persone con SM recidivante remittente e secondariamente progressiva e si sono valutati 4 differenti dosaggi (5, 15, 30, 60 mg) ai fini di identificare quello maggiormente efficace. La dose individuata come maggiormente efficace è stata quella da 60 mg. Nel periodo di estensione dello studio a 48 settimane, i punteggi EDSS medi sono rimasti relativamente stabili in tutti i gruppi di trattamento e le persone con SM trattate con il dosaggio a 60 mg hanno presentato un basso tasso di ricaduta annualizzato. Inoltre, la maggior parte dei pazienti con SM non ha avuto ricadute durante il periodo di osservazione.

Sono attualmente in corso tre studi di fase III:

- **Perseus**: studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, di efficacia e sicurezza, che confronta tolebrutinib con placebo in partecipanti affetti da sclerosi multipla progressiva primaria, il cui obiettivo dello studio sarà valutare l'efficacia e la sicurezza di tolebrutinib nel ritardare la progressione della disabilità in persone con malattia primariamente progressiva (PPMS), valutando la progressione della disabilità attraverso la scala EDSS. Ulteriori obiettivi includono la valutazione di nuove aree alla risonanza magnetica, la sicurezza e la tollerabilità del farmaco;
- **Hercules**: studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, che confronta tolebrutinib verso placebo, per valutare l'efficacia e la sicurezza di tolebrutinib nel ritardare la progressione della disabilità in persone con SM secondariamente progressiva in assenza di ricadute. L'obiettivo primario di questo studio riguarda infatti il tempo all'inizio della progressione della disabilità, definito tramite EDSS, che persiste per sei mesi tra i 2 gruppi di trattamento. Ulteriori obiettivi includono la valutazione delle lesioni visibili alla RM, nonché la sicurezza e la tollerabilità del farmaco in studio.
- **Gemini**: Studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, di efficacia e sicurezza, che confronta tolebrutinib verso teriflunomide, in partecipanti affetti da forme recidivanti di sclerosi multipla, il cui obiettivo primario è valutare l'efficacia e la sicurezza di tolebrutinib. Saranno quindi valutate la sicurezza e tollerabilità del farmaco oltre al ARR, la CPD e la comparsa di nuove aree Gd positive in RM.

Fenebrutinib

A differenza degli altri inibitori del BTK, fenebrutinib ha un meccanismo unico e reversibile. È stato ampiamente studiato in altre patologie autoimmuni, quali artrite reu-

matoide e lupus, in termini di efficacia e di sicurezza. Sulla base dell'esperienza clinica esistente con fenebrutinib 200 mg BID in altre malattie autoimmuni e dei dati di efficacia degli altri inibitori del BTK, è ora in corso uno studio sul fenebrutinib nei pazienti con RSM.

Lo studio di fase III, (Fenhance), multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, in doppio placebo, a gruppi paralleli, ha lo scopo di valutare l'efficacia e la sicurezza di fenebrutinib a confronto con teriflunomide nei pazienti con sclerosi multipla recidivante.

L'obiettivo primario riguarda il tasso annualizzato di ricadute; obiettivi secondari riguardano la progressione di disabilità a 12 e 24 mesi; parametri neuroradiologici (la comparsa di nuove aree Gd positivi in RM e il volume cerebrale).

Questi studi avranno una durata di 96 settimane e per tutti, eccetto che per il Gemini, il reclutamento non si è ancora concluso.

Conclusioni

Sebbene il nostro armamentario terapeutico si sia enormemente arricchito nell'ultimo ventennio, non possiamo ancora parlare di "cura" per la sclerosi multipla. Tutti i farmaci oggi a disposizione, anche quelli più longevi, meno efficaci ma che si contraddistinguono per un alto profilo di sicurezza, trovano posto nel trattamento della malattia e ci permettono di attuare trattamenti precoci, approcci terapeutici più adeguati al fenotipo di malattia, terapie più efficaci fin dall'esordio, prima che quindi si acquisisca una disabilità. Questi sono tutti fattori che hanno contribuito a cambiare il volto della malattia nell'ultimo ventennio.

Sebbene ancora non abbiamo una cura basata sull'eziopatogenesi della malattia, di certo ci stiamo avvicinando a trattamenti che sempre più possono colpire attori coinvolti nella patogenesi, e nei prossimi decenni potremmo forse sperare di avere anche farmaci che possano promuovere la neuroprotezione e la rimielinizzazione.

Bibliografia

- Dalia Rotstein and Xavier Montalban. *Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. NAture ReviewS | Neurology. volume 15 | MAY 2019 | 287.*
- Mark S Freedman, Daniel Selchen, Alexandre Prat, Paul S Giacomini. *Managing Multiple Sclerosis: Treatment Initiation, Modification, and Sequencing Can J Neurol Sci. 2018 Sep;45(5):489-503. doi: 10.1017/cjn.2018.17. Epub 2018 Jun 12. PMID: 29893652 DOI: 10.1017/cjn.2018.17.*
- Ontaneda D, Tallantyre E, Kalincik T, Planchon SM, Evangelou N. *Early highly effective versus escalation treatment approaches in relapsing multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2019 Oct; 18(10):973-980. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30151-6. Epub 2019 Jul 30.*
- Kappos et al.; *JAMA Neurol, 73 (9), 1089-98; 2016 Safety and Efficacy of Siponimod (BAF312) in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Dose-Blinded, Randomized Extension of the Phase 2 BOLD Study.*
- Kappos et al.; *Lancet 2018; 391: 1263-73 Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study.*
- Comi G et al. *Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2019;18(11):1009-1020.*
- Cohen JA, et al. *Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2019;18(11):1021-103.*
- Ludwig Kappos, Robert J Fox, Michel Burcklen, Mark S Freedman, et al. *Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial JAMA Neurol-.2021 May 1;78(5):558-567. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.0405.*
- Hauser S, Bar-Or A, Cohen J, et al. *Ofatumumab versus teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: analysis of no evidence of disease activity (NEDA-3) from ASCLEPIOS I and II trials. Eur J Neurol. 2020;27(S1):85-86.*
- Gärtner J, Hauser SL, Bar-Or A, Montalban X, et al. *Efficacy and safety of ofatumumab in recently diagnosed, treatment-naive patients with multiple sclerosis: Results from ASCLEPIOS I and II. Mult Scler. 2022 Mar 10:13524585221078825. doi: 10.1177/13524585221078825.*
- Jorge Correale. *BTK inhibitors as potential therapies for multiple sclerosis Published:September, 2021DOI:https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00250-7.*

La scelta equivalente² con il paziente in mente

L'impegno di VIATRIS nella Sclerosi Multipla



CopemyTRI® 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. CopemyTRI®. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
2. 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)

GA-2021-0043 Depositato presso AIFA in data 12/04/2021 – RCP incluso

 **COPEMYLTRI®** 40 mg/ml
Glatiramer acetato

Nel trattamento della SMRR¹

 **VIATRIS**

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-lisina, 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.*

A causa della complessità della sua composizione, nessun polipeptide specifico può essere pienamente caratterizzato anche in termini di sequenza aminoacidica, sebbene la composizione finale di glatiramer acetato non sia completamente random. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

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

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.

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.

Compromissione renale: glatiramer acetato e non è stato studiato specificamente in pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 4.4).

Anziani: glatiramer acetato non è stato studiato specificamente nell'anziano.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di glatiramer acetato nei bambini e negli adolescenti non sono state stabilite. 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.

Modo di somministrazione

Copemyltri è per uso sottocutaneo.

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. Se i pazienti desiderano effettuare l'iniezione con un dispositivo di iniezione, è disponibile il dispositivo MyJect. Il dispositivo MyJect è un autoiniettore da utilizzare con le siringhe preriempite di Copemyltri e non è stato testato con altre siringhe preriempite. Il dispositivo MyJect deve essere utilizzato come raccomandato nelle informazioni fornite dal produttore del dispositivo.

4.3 Controindicazioni

Glatiramer acetato è controindicato nelle seguenti condizioni:

- Ipersensibilità alla sostanza attiva (glatiramer acetato) 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. 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 (vedere paragrafo 4.8). 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 preesistenti. 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'umentata 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 è noto se glatiramer acetato o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Nei ratti non sono stati osservati effetti significativi sulla prole, ad eccezione di una lieve riduzione degli aumenti di peso corporeo nella progenie delle madri trattate durante la gravidanza e durante l'allattamento (vedere paragrafo 5.3). Un rischio per i neonati/bambini non può essere escluso. È necessario decidere se interrompere l'allattamento o interrompere/astenersi dalla terapia con glatiramer acetato tenendo conto del beneficio dell'allattamento per il bambino e del beneficio della terapia per la donna.

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 (arrossamento), dolore toracico, dispnea, palpitazione o tachicardia (vedere paragrafo 4.4). 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.

Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥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, miadriasi, 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, piresia	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.

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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

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.

Gestione

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: immunostimolanti altri immunostimolanti.

Codice ATC: L03AX13.

Meccanismo d'azione

Il meccanismo mediante il quale glatiramer acetato esercita effetti terapeutici in forme recidivanti di SM non è del tutto chiarito, ma si presume che implichi la modulazione dei processi immunitari. Studi su animali e su pazienti affetti da SM suggeriscono che il glatiramer acetato agisca sulle cellule immunitarie innate, inclusi monociti, cellule dendritiche e cellule B, che a loro volta modulano le funzioni adattive delle cellule B e T inducendo la secrezione di citochine antinfiammatorie e regolatorie. Non è noto se l'effetto terapeutico sia mediato dagli effetti cellulari sopra descritti perché la fisiopatologia della SM è nota solo parzialmente.

Efficacia clinica e sicurezza

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. 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).

Glatiramer acetato 40 mg/ml: la percentuale di pazienti con progressione della disabilità confermata a 3 mesi (CDP) era un endpoint esplorativo in uno studio di 12 mesi controllato con placebo (GALA). La CDP a tre mesi è stata riscontrata rispettivamente dal 3% e dal 3,5% dei pazienti trattati con placebo e glatiramer (odds ratio, OR [95% CI]: 1,182 [0,661, 2,117] (p = 0,5726)). Compresa l'estensione in aperto dello studio (fino a 7 anni), il tempo trascorso a 6 mesi di CDP era un endpoint esplorativo. Il rapporto di rischio (HR) [95% CI] per l'intenzione di trattare la coorte, confrontando il gruppo glatiramer ad inizio precoce con il gruppo di partenza ritardato era 0,892 [0,688, 1,157] (p = 0,3898).

Attualmente non è stata dimostrata l'utilità di glatiramer acetato in pazienti affetti dalla malattia progressiva primaria o secondaria. Copemylytri 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 non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità o potenziale cancerogenicità, tossicità della riproduzione, 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. Nei ratti è stata osservata una lieve ma statisticamente significativa riduzione dell'aumento di peso corporeo della prole nata da madri trattate durante la gravidanza e durante l'allattamento a dosi sottocutanee ≥ 6 mg/kg/giorno (2,83 volte la dose giornaliera massima raccomandata in mg/m² per un adulto di 60 kg) rispetto al controllo. Non sono stati osservati altri effetti significativi sulla crescita e sullo sviluppo comportamentale della prole.

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).

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 Sp.A.

Via Vittor Pisani, 20 - 20124 Milano - Italia

7.1 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 1ml in vetro

7.2 Data della prima autorizzazione/rinnovo dell'autorizzazione

Data della prima autorizzazione:

Giugno 2018

8. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Ottobre 2021

045673023

40 mg/ml Soluzione Iniettabile In Siringa Preriempita

12 Siringhe Preriempite da 1 ml in vetro

Classe: A – Nota 65

045673023

40 mg/ml Soluzione Iniettabile In Siringa Preriempita

12 Siringhe Preriempite da 1 ml in vetro

Regime di fornitura: RR

045673023

40 mg/ml Soluzione Iniettabile In Siringa Preriempita

12 Siringhe Preriempite da 1 ml in vetro

Prezzo: € 859,40

