

ANNO IV - n° 3/2022

MSU

MULTIPLE SCLEROSIS **UPDATE**

Periodico di aggiornamento scientifico e professionale

Trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche e sclerosi multipla aggressiva

Matilde Inglese, Giacomo Boffa

La progressione silente nella sclerosi multipla: ruolo dei biomarcatori umorali e radiologici

Maria Trotta

Le vaccinazioni COVID-19 in pazienti affetti da sclerosi multipla

Giorgia Teresa Maniscalco

Terapia della sclerosi multipla ad esordio pediatrico

Marco Puthenparampil

**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

Trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche e sclerosi multipla aggressiva **4**

Matilde Inglese, Giacomo Boffa

La progressione silente nella sclerosi multipla: ruolo dei biomarcatori umorali e radiologici **8**

Maria Trotta

Le vaccinazioni COVID-19 in pazienti affetti da Sclerosi Multipla **12**

Giorgia Teresa Maniscalco

Terapia della sclerosi multipla ad esordio pediatrico **17**

Marco Puthenparampil

Trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche e sclerosi multipla aggressiva

Matilde Inglese^{1,2}, Giacomo Boffa¹

¹ Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili Università degli Studi di Genova;

² IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

Introduzione

Nonostante l'approvazione di numerose terapie per la Sclerosi Multipla (SM), esistono ancora diverse problematiche che precludono un efficace controllo della malattia in tutti i pazienti. Innanzitutto, circa la metà dei pazienti presenta segni residui di attività di malattia nonostante il trattamento con "disease modifying treatments" (DMTs) ad alta efficacia. Inoltre, anche se i DMTs ad alta efficacia hanno dimostrato una buona capacità di ridurre il numero di ricadute e la formazione di nuove lesioni a carico del sistema nervoso centrale (SNC), il loro effetto sulla disabilità neurologica a lungo termine è più incerto. Infine, la maggioranza delle terapie ad oggi disponibili richiede una somministrazione prolungata nel tempo, spesso per tutta la vita, esponendo i pazienti a effetti collaterali cronici e riducendo la loro qualità di vita.

Poiché nella pratica clinica non è possibile predire con certezza quale paziente risponderà ad un determinato trattamento, spesso si procede per plurimi tentativi terapeutici, con il rischio di nuove ricadute di malattia e deficit neurologici irreversibili. Questo problema è particolarmente rilevante per i pazienti affetti da forme aggressive di SM che rappresentano circa il 5-10% di tutti i casi di malattia. Nonostante non esista una definizione univoca, l'SM aggressiva si caratterizza per la presenza di frequenti ricadute di malattia, spesso invalidanti e con reliquati neurologici, tumultuosa attività infiammatoria alla risonanza magnetica (RM) cerebrale e scarsa risposta alle terapie convenzionali⁽¹⁾ (Tabella 1). I pazienti con SM aggressiva tendono ad entrare in una fase progressiva di malattia più rapidamente di quanto osservato nelle forme più moderate di malattia, raggiungendo così livelli di disabilità elevati in pochi anni.

Tab. 1 - Definizioni proposte per identificare le forme aggressive di Sclerosi Multipla. Adattata da Jacobaeus E. et al. Aggressive multiple sclerosis (1): Towards a definition of the phenotype. *Mult. Scler. J.* 1-14 (2020)

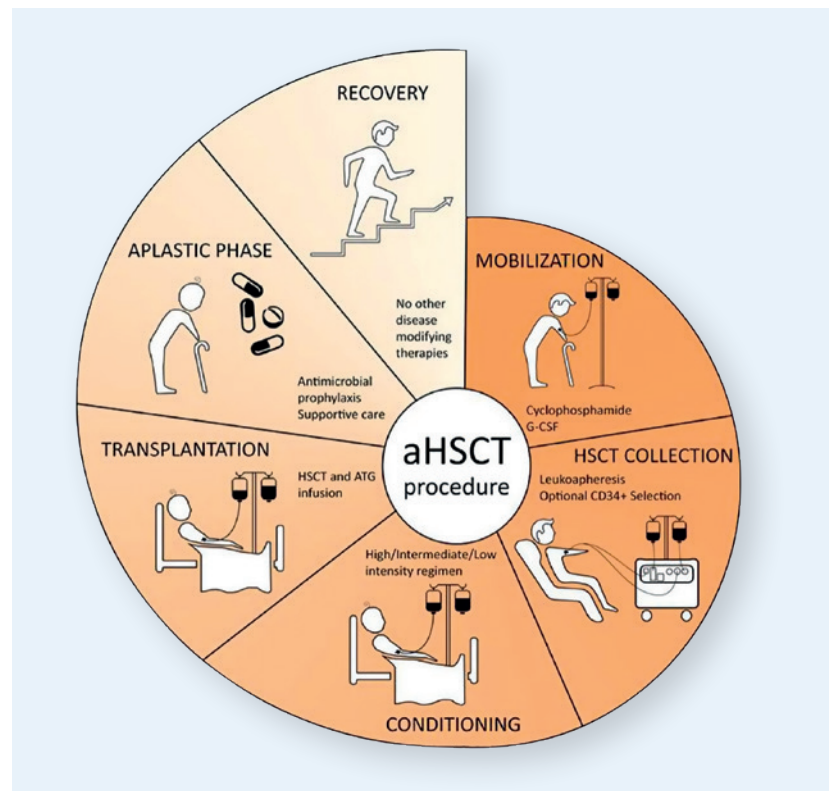
Termine	Definizione
SM maligna	Sclerosi Multipla con decorso rapidamente progressivo che porta a disabilità significativo in multipli sistemi funzionali neurologici o morte, in un arco temporale relativamente ristretto.
SM aggressiva	Paziente che: (a) raggiunge un EDSS = 6.0 entro 5 anni dall'esordio di malattia o (b) raggiunge un EDSS ≥ 6.0 all'età di 40 anni o (c) entra nella fase secondariamente progressiva entro 3 anni dall'esordio di malattia.
SM con esordio aggressivo	Paziente che presenta: (a) ≥ 2 ricadute nel primo anno dall'esordio di malattia e ≥ 2 lesioni captanti gadolinio alla risonanza magnetica encefalica o (b) una ricaduta entro un anno dall'esordio di malattia che determina un EDSS confermato ≥ 3.0 e ≥ 2 lesioni captanti gadolinio alla risonanza magnetica encefalica.
SM aggressiva	Sclerosi multipla remittente caratterizzata da: a) EDSS = 4.0 entro 5 anni dall'esordio di malattia, (b) ricadute multiple (≥ 2) con incompleto recupero nell'anno precedente, (c) ≥ 2 risonanze magnetiche encefaliche con attività radiologica di malattia, nessuna risposta alle terapie modificanti il decorso di malattia per un anno.
SM altamente attiva	Mancata risposta alla terapia convenzionale e ≥ 1 ricaduta severa con incompleto recupero e ≥ 1 lesione captante gadolinio ≥ 3 mm di diametro alla risonanza magnetica encefalica o accumulo di ≥ 0.3 lesioni per mese nell'arco di 12-24 mesi.
SM aggressiva	Paziente che raggiunge un EDSS = 6.0 entro 10 anni dall'esordio di malattia.

Purtroppo, di solito questi pazienti non vengono arruolati nei *trial* clinici, sia perché non rappresentano forme convenzionali di SM, sia perché necessitano di scelte terapeutiche molto rapide ed efficaci per cui la randomizzazione richiesta dai *trial* clinici non è eticamente accettabile. Di conseguenza, esistono pochissimi dati controllati sull'efficacia delle terapie approvate nelle forme aggressive di SM, i quali necessitano di un rapidissimo effetto terapeutico e una sostenuta azione immunosoppressiva. In questi pazienti infatti, l'espressione "Time Is Brain" è più che mai appropriata, poiché in poche settimane si può sviluppare una disabilità neurologica severa e permanente.

Il trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche (AHSCT dall'inglese *autologous haematopoietic stem cell transplantation*) è stato utilizzato per colmare il "gap" terapeutico per il trattamento delle forme aggressive di SM. L'intensa immunosoppressione ottenuta con AHSCT e la possibilità di indurre un profondo rinnovamento del sistema immunitario rappresentano i due aspetti cardine che hanno portato all'applicazione sperimentale di questa procedura nelle gravi malattie autoimmuni. Ad oggi più di 2000 pazienti con SM sono stati sottoposti ad AHSCT in tutto il mondo e diversi *trial* clinici randomizzati di fase II e III sono in corso per valutarne l'efficacia rispetto ai DMTs disponibili.

Metodologia e eventi avversi

AHSCT è una procedura complessa, composta da diverse fasi che richiedono una stretta collaborazione tra diverse specialità medico-sanitarie⁽²⁾ (Figura 1). Il primo passaggio consiste nella mobilizzazione delle cellule staminali ematopoietiche dal midollo osseo al sangue periferico attraverso l'uso di fattori di crescita granulocitari e ciclofosfamide ad alto dosaggio (2-4 g/m²). La ciclofosfamide viene utilizzata per ottenere un primo controllo anti-infiammatorio di malattia (l'utilizzo di fattori di crescita granulocitari aumenta infatti il rischio di esacerbazioni di SM) e per ridurre il rischio di raccogliere involontariamente cloni autoimmuni ad elevata replicazione cellulare. Le cellule staminali CD34+ vengono raccolte tramite leucoferesi e criopreservate. Il condizionamento viene effettuato a distanza di circa 30-60 giorni, in regime ospedaliero. Possono essere applicati differenti protocolli chemioterapici, che vengono classificati a seconda del loro potenziale linfo- e mielo-ablativo e dei loro effetti collaterali (condizionamenti a bassa, intermedia ed alta intensità). I principali regimi di condizionamento prevedono l'utilizzo ulteriore di ciclofosfamide (protocolli a bassa intensità), di carmustina/citosina-arabinoside/etoposide/melphalan (BEAM) o loro derivati (protocolli ad intensità intermedia) o di ciclofosfamide associata a



busulfano ed irradiazione *total body* (protocolli ad alta intensità). Tutti i farmaci utilizzati in questi protocolli sono caratterizzati da una buona capacità di attraversare la barriera emato-encefalica, agendo quindi localmente a livello del SNC. Comune nei protocolli AHSCT per la SM è l'utilizzo anche di siero anti-timocitico, che riduce il rischio che timociti autoreattivi vengano reinfusi e sopravvivano al trapianto. Le cellule staminali vengono poi re-infuse per supportare la funzionalità midollare gravemente compromessa dalla chemioterapia. La fase di aplasia midollare, di durata variabile a seconda del regime di condizionamento adottato e delle caratteristiche del paziente, rappresenta la fase più critica di AHSCT, durante la quale il paziente spesso richiede supporto trasfusionale ed è ad alto rischio di avere complicanze infettive e tossico-metaboliche. Il profilo di sicurezza di AHSCT e il rischio di mortalità correlata a trapianto rappresentano l'ostacolo principale alla diffusione della procedura nell'ambito della SM. A differenza delle patologie onco-ematologiche, il rischio di mortalità legato a SM è relativamente basso e il profilo di sicurezza di AHSCT per la SM deve essere dunque attentamente valutato. Nell'ultimo decennio, la miglior selezione dei pazienti e il raffinamento delle cure ematologiche hanno portato ad una drastica riduzione della mortalità correlata alla procedura⁽³⁾ che attualmente, secondo le

Fig.1 - AHSCT: la procedura. Adattata da Mancardi G. et al. *Intense Immunosuppression Followed by Autologous Haematopoietic Stem Cell Transplantation as a Therapeutic Strategy in Aggressive Multiple Sclerosis*. *Mult. Scler. J.* 245–255 (2018).

stime dei registri internazionali e degli studi pubblicati in letteratura, è compresa tra lo 0,1-0,3%. La scelta del regime di condizionamento sembra giocare un ruolo importante nel determinare il profilo di sicurezza di AHSCT. Regimi a bassa intensità, esclusivamente linfoablativi, sembrano essere associati a complicanze più lievi, mentre regimi ad alta intensità, quali quelli contenenti busulfano, sono gravati da un numero maggiore di complicanze infettive e tossico-metaboliche e di conseguenza una più alta mortalità. Tuttavia, i dati differiscono a seconda dei diversi centri suggerendo che altri fattori (per esempio i dosaggi di cortisone utilizzati durante la procedura per la prevenzione della malattia da siero, la gestione del bilancio idrico, la frequenza dei monitoraggi per le riattivazioni virali ecc.) contribuiscono a determinare il profilo di sicurezza della procedura. È quindi evidente l'importanza di effettuare le procedure di AHSCT esclusivamente in centri ematologici accreditati con esperienza nella gestione del trapianto di midollo autologo ed allogenico.

Efficacia clinica

Le prime sperimentazioni di AHSCT nella SM risalgono alla fine del 1990, e da allora numerosi studi clinici sono stati condotti in tutto il mondo⁽⁴⁾. Attualmente diversi *trial* randomizzati controllati di fase II e III sono in corso per valutare l'efficacia di AHSCT rispetto ai recenti farmaci approvati. In tutte le casistiche osservazionali pubblicate ad oggi, che includono diversi regimi chemioterapici e popolazioni eterogenee di pazienti SM, l'AHSCT permette di ottenere un controllo completo di malattia in una percentuale di pazienti compresa tra il 70 e il 90% (assenza di ricadute cliniche, di attività radiologica di malattia e di progressione della disabilità neurologica). Si tratta di percentuali elevatissime, soprattutto se si considera che sono pazienti con forma aggressiva di malattia. Sono stati pubblicati due studi controllati randomizzati sull'uso di AHSCT nella SM^(5,6) ed entrambi hanno concluso che AHSCT è superiore alle terapie di controllo (mitoxantrone, natalizumab, dimetil-fumarato, fingolimod, interferone beta e glatiramer acetato) sia in termini di disabilità clinica, sia in termini di attività radiologica di malattia. Non sono ad oggi disponibili dati randomizzati di confronto tra le recenti terapie biologiche ad alta efficacia e AHSCT, ma recenti studi retrospettivi hanno evidenziato come AHSCT sembri più efficace di alemtuzumab nel prevenire nuove ricadute e la comparsa di attività radiologica di malattia⁽⁷⁾. Le evidenze accumulate negli ultimi 20 anni hanno indotto la società ematologica europea ed americana ad esprimersi in favore a AHSCT come trattamento "standard of care" per le forme aggressive di SM^(8,9). Anche la società neurologica america-

na ha pubblicato recentemente le proprie raccomandazioni⁽¹⁰⁾, e quelle della società europea per lo studio e la cura della sclerosi multipla sono in fase di revisione.

La tipologia di pazienti con SM avviati a trattamento con AHSCT è progressivamente cambiato nel corso degli anni. Nelle prime sperimentazioni degli anni 1990-2000 venivano trattati pazienti con forme aggressive di SM che avevano fallito plurime linee terapeutiche e che spesso erano in fase progressiva da diversi anni. AHSCT era visto come ultimo tentativo terapeutico all'interno di una strategia di "escalation" e veniva quindi spesso utilizzato in fase molto avanzate. Nel decennio successivo, in seguito ad una migliore caratterizzazione clinica-radiologica dei fenotipi di SM e ad una migliore comprensione della fisiopatologia della malattia, sono stati sottoposti ad AHSCT pazienti più giovani, con minore durata di malattia e ridotta disabilità. Diversi studi, ricavati da registri internazionali o da singole casistiche nazionali, hanno mostrato che il fenotipo a ricadute-remissioni, una più giovane età, un minor numero di fallimenti terapeutici e la presenza di attività infiammatoria (in termini di ricadute o lesioni alla risonanza), rappresentano dei predittori favorevoli di risposta ad AHSCT^(11,12). La finestra terapeutica ottimale per AHSCT nella SM si colloca quindi nelle prime fasi della storia di malattia, quando il potenziale immunosoppressivo di AHSCT è massimo. Inoltre, sottoporre ad AHSCT pazienti più giovani e con minore disabilità e comorbidità aumenta moltissimo il profilo di sicurezza della procedura. A conferma della profonda efficacia di AHSCT, è stato recentemente dimostrato che se pazienti con esordio estremamente aggressivo di malattia ricevono l'AHSCT come prima terapia si ottengono tassi di risposta eccellenti, senza alcun segno di malattia residua nei decenni successivi⁽¹³⁾. È quindi necessario indirizzare precocemente ad AHSCT i pazienti con SM aggressiva, al fine di massimizzare le potenzialità terapeutiche dalla procedura. Numerose ricerche hanno riportato le caratteristiche cliniche, demografiche e radiologiche associate ad un'evoluzione aggressiva di SM, per cui è oggi possibile, fin dall'esordio della malattia e nei primi anni di evoluzione, identificare i pazienti a rischio di forme aggressive di SM e monitorarli attentamente al fine di indirizzarli ad AHSCT qualora necessario.

Dati immunologici

Il razionale immunologico di AHSCT si basa su due meccanismi d'azione:

- 1) la rapida eliminazione dei cloni cellulari auto-reattivi responsabili della tumultuosa attività infiammatoria e
- 2) i processi di immunoricostituzione tardiva.

Questi due meccanismi d'azione, sinergici nel loro effetto terapeutico, spiegano la rapidità d'azione di AHSCT e la lunga durata della risposta terapeutica. I chemioterapici che vengono utilizzati durante AHSCT hanno un'azione ad ampio spettro sul sistema immunitario e presentano il vantaggio teorico, rispetto all'azione mirata dei nuovi anticorpi monoclonali, di colpire tutte le popolazioni linfocitarie (e in caso di condizionamenti più intensi anche le cellule monocitarie di derivazione mieloide), compresi le cellule memoria parzialmente quiescenti residenti all'interno del SNC. Le cellule memoria, che per le loro caratteristiche biologiche sono resistenti alla maggior parte delle terapie approvate, sembrano giocare un ruolo di primo piano nella cronicizzazione delle malattie autoimmuni e nella loro farmaco-resistenza. Se l'intensa immunosoppressione iniziale garantisce un rapido controllo di malattia, l'effetto a lungo termine di AHSCT, che in alcune casistiche supera i 10 anni si basa su un profondo e duraturo rinnovamento del sistema immunitario. Numerosi studi⁴ hanno evidenziato che in seguito ad AHSCT il repertorio linfocitario va incontro a significative modificazioni, tra cui la generazione di un nuovo repertorio recettoriale delle cellule T, la riduzione dell'attività B cellulare a livello liquorale, la diminuzione delle sottopopolazioni a fenotipo altamente pro-infiammatorio ed il consensuale aumento delle popolazioni a fenotipo regolatorio.

Bibliografia

1. Iacobaeus, E. et al. Aggressive multiple sclerosis (1): Towards a definition of the phenotype. *Mult. Scler. J.* 1-14 (2020). doi:10.1177/1352458520925369
2. Mancardi, G et al. Intense Immunosuppression Followed by Autologous Haematopoietic Stem Cell Transplantation as a Therapeutic Strategy in Aggressive Multiple Sclerosis. *Mult. Scler. J.* 245-255 (2018)
3. Sormani, M. P. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: A meta-analysis. *Neurology* 88, 2115-2122 (2017).
4. Muraro, P. A. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis. *Nat. Rev. Neurol.* 13, 391-405 (2017).
5. Burt, R. K. et al. Effect of Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs Continued Disease-Modifying Therapy on Disease Progression in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Jama* 321, 165 (2019).
6. Mancardi, G. L. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: A phase II trial. *Neurology* 84, 981-988 (2015).
7. Boffa, G. et al. Aggressive multiple sclerosis: a single-centre, real-world treatment experience with autologous haematopoietic stem cell transplantation and alemtuzumab. *Eur. J. Neurol.* 27, 2047-2055 (2020).
8. Sharrack, B. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation and other cellular therapy in multiple sclerosis and immune-mediated neurological diseases: updated guidelines and recommendations from the EBMT Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Acc. Bone Marrow Transplant. 55, 283-306 (2020).
9. Cohen, J. A. et al. Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Treatment-Refractory Relapsing Multiple Sclerosis: Position Statement from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 25, 845-854 (2019).
10. Miller, A. E. et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* (2020). doi:10.1001/jamaneurol.2020.4025
11. Boffa, G. et al. Long-term Clinical Outcomes of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Multiple Sclerosis. *Neurology* 96, e1215-e1226 (2021).
12. Muraro, P. A. et al. Long-term Outcomes After Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 74, 459 (2017).
13. Das, J. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation as a first-line disease-modifying therapy in patients with 'aggressive' multiple sclerosis. *Mult. Scler. J.* 27, 1198-1204 (2021).

Conclusioni

Le forme aggressive di SM rappresentano circa il 5-10% dei casi di SM e si associano al rapido sviluppo di disabilità neurologica severa e permanente spesso non responsiva o incompletamente controllata dai DMTs attualmente approvati. Inoltre, la comunità neurologica non ha ancora a disposizione dati controllati sufficienti per aiutare nella scelta della migliore strategia terapeutica per questi pazienti.

Il trattamento con AHSCT ha ormai una consolidata storia scientifica e clinica nella SM aggressiva e i risultati dei trial clinici in corso in diversi Paesi tra cui l'Italia permetteranno di stabilire il corretto posizionamento dell'AHSCT nell'algoritmo terapeutico dei pazienti con SM.

Ci sono diverse domande ancora senza risposta come per esempio se il trattamento con AHSCT sia efficace nei pazienti con forme progressive o con forme pediatriche di SM; o identificare quali chemioterapici siano associati al miglior profilo rischio/beneficio. Le ricerche in corso per rispondere a queste domande permetteranno non solo di utilizzare in maniera sempre più efficace AHSCT, ma aiuteranno anche a comprendere meglio la fisiopatologia della SM aggressiva e facilitare l'eventuale sviluppo di nuove terapie.

La progressione silente nella sclerosi multipla: ruolo dei biomarcatori umorali e radiologici

Maria Trotta

UOC Neurologia Azienda Ospedaliera Annunziata di Cosenza

Introduzione

Con la locuzione “progressione silente” s’intende quell’insidioso aumento della disabilità che si manifesta nei pazienti affetti da SMRR indipendentemente dalle ricadute cliniche e/o dalla comparsa di nuove lesioni riscontrabili alla RM cerebro-midollare. Tale fenomeno, espressione di un significativo aumento di perdita di volume cerebrale dovuto a sua volta a processi neurodegenerativi diffusi specialmente nella materia grigia corticale, è presente sin dall’esordio della patologia e si estrinseca soprattutto come progressione indipendente dall’attività della stessa (PIRA)⁽¹⁾. Tuttavia la manifestazione clinica della SMSP è ritardata nel tempo grazie al compenso esercitato dai molteplici meccanismi di plasticità neuronale, riserva cerebrale e cognitiva il cui esaurimento è verosimilmente responsabile della transizione alla forma SMSP clinicamente manifesta^(2,3). Poiché tale passaggio non è netto spesso è difficile stabilire con esattezza l’inizio della forma progressiva, infatti si stima che ci sia un ritardo di circa 3 anni tra l’inizio della fase SP e la sua diagnosi clinica, diagnosi che spesso viene posta in maniera retrospettiva utilizzando le scale cliniche correnti (principalmente EDSS e FSS)⁽⁴⁾.

A tal fine si sta cercando di rendere più sensibile ed esattiva la valutazione della disabilità clinica applicando una versione modificata dell’EDSS convenzionale implementata con altre misure quali il *Timed 25-Foot Walk* e *9-Hole Peg Test* ossia il cosiddetto EDSS plus⁽⁵⁾ o utilizzando test cognitivi di facile applicabilità e altamente sensibili come il *Symbol Digit Modality Test* (SDMT)⁽⁶⁾ e il PASAT per esplorare i domini cognitivi che più facilmente si deteriorano nella SM vale a dire l’attenzione sostenuta/*working memory* e le funzioni esecutive⁽⁷⁾. Vista la necessità d’identificare anticipatamente una progressione di malattia, al fine di formulare una prognosi precisa e di poter intervenire con terapie adeguate, negli ultimi anni stanno emergen-

do *markers* biologici sempre più precisi; in linea generale sono stati individuati 5 gruppi di marcatori clinici, umorali e radiologici⁽⁸⁾.

Biomarcatori umorali: le catene leggere dei neurofilamenti

Tra i vari biomarcatori umorali proposti, attualmente si pone molta attenzione alla catena leggera del neurofilamento (NfL), ossia ad una sub-unità proteica che è parte integrante del citoscheletro neuronale. Pertanto un danno assonale di qualsiasi natura comporta un rilascio di NfL nel compartimento liquorale e successivamente in quello ematico in maniera più marcata se il danno riguarda gli assoni di maggior calibro, ossia quelli mielinizzati^(9,10). Grazie allo sviluppo in laboratorio di metodiche immunoenzimatiche ultrasensibili in grado di misurare analiti anche a basse concentrazioni sia nel liquor che nel sangue, le catene leggere dei neurofilamenti possono essere dosate nel liquor attraverso una tecnica abbastanza diffusa ossia l’*enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) e nel sangue, dove le concentrazioni sono circa 40 volte inferiori rispetto al liquor, mediante una metodica laboratoristica sviluppata più recentemente ovvero il *Single Molecule Array* (Simoa)⁽⁹⁾. Anche in assenza di patologie neurologiche vi è un fisiologico rilascio di NfL nello spazio interstiziale del sistema nervoso centrale, verosimilmente espressione dei processi d’invecchiamento a carico del cervello⁽¹¹⁾. Altri fattori che influenzano le concentrazioni di neurofilamenti a livello umorale sono il BMI (soprattutto nei giovani)⁽¹⁰⁾, la funzionalità renale, il volume ematico, l’attività fisica, i traumi e le malattie dei piccoli vasi. Vista l’aspecificità delle variazioni dei NfL e la scarsa capacità nel distinguere la SM da altre patologie neurodegenerative, le concentrazioni di tali sub-unità proteiche non hanno valenza diagnostica piuttosto forniscono una stima prognostica a lungo termine monitorando il decorso della patologia e valutando

la risposta alle varie terapie *disease-modifying*. Quindi, più che le concentrazioni assolute dei NfL, si vanno a valutare le fluttuazioni nel tempo di questi analiti quali biomarcatori di danno assonale associato a progressione di disabilità nei pazienti affetti dalle forme PP e SP (è stato visto in questo caso un aumento di tali valori del 20%)⁽¹²⁾.

Uno studio estremamente rilevante pubblicato recentemente dallo *Swiss Multiple Sclerosis Cohort Study Group* pone le basi per un uso del NfL nella pratica clinica⁽¹³⁾.

In questo lavoro è stato elaborato un *database* di riferimento sui dati riportati da un'ampia coorte composta da pazienti e da controlli sani. Gli autori di questo lavoro hanno modellato la distribuzione della concentrazione dei NfL sierici in funzione dell'aumento fisiologico di tali valori correlato all'età e al BMI per trarre i valori di percentile della concentrazione di neurofilamenti e di uno *Z score*, tali dati normativi ci consentono d'identificare in modo individuale le persone con SM a rischio di un decorso progressivo e di una risposta terapeutica sub-ottimale tra le misure cliniche e radiologiche soprattutto nei pazienti con uno stato di malattia *activity-free*⁽¹³⁾.

Biomarcatori radiologici: RM, OCT e PET

Nell'ambito delle neuroimmagini, i marcatori più usati con significato prognostico sulla progressione sono: le misure di atrofia cerebrale globale e regionale, le misure di atrofia midollare, le lesioni ipointense in T1 e le *smoldering lesions*. L'atrofia della sostanza grigia è un noto marcatore di neuro-degenerazione, si valuta con risonanze magnetiche seriate nel tempo e tipicamente viene misurata con immagini 3D standard T1-pesate, usando dei programmi completamente automatizzati, tra i quali: il metodo SIE-NA (*Structural Image Evaluation of Normalized Atrophy*) e il BBSI (*Brain Boundary Shift Integral*)⁽¹⁴⁾. Recentemente è stato stabilito un *cut-off* per distinguere la perdita fisiologica di volume cerebrale da quella patologica (0.40% per anno)⁽¹⁵⁾. L'atrofia della sostanza grigia è presente in tutti i fenotipi di SM ed è associata all'accumulo della disabilità, in particolare essa appare accelerata nella forma SM progressiva rispetto a quella RR (rispettivamente: -0.87% vs -0.48%)⁽¹⁶⁾. Alcune aree cerebrali quali la corteccia cingolata, la materia grigia corticale insulare, temporale e quella profonda (nuclei putamen e caudato) sviluppano atrofia più precocemente rispetto ad altre aree nei pazienti affetti da SM. In particolare l'atrofia corticale, rispetto a quella cerebrale globale, mostra una maggiore associazione con la disfunzione clinica (soprattutto cognitiva)⁽¹⁷⁾.

Il volume talamico è un'altra misura volumetrica radiologica che viene valutata per determinare la presenza di

un'eventuale neurodegenerazione nella Sclerosi Multipla, infatti l'atrofia talamica diffusa è associata ad un maggior rischio, a 5 anni, di un aumento dell'EDSS⁽¹⁸⁾ e, più in dettaglio, l'atrofia del nucleo talamico anteriore è correlata ad una riduzione della velocità di elaborazione cognitiva dei dati⁽¹⁹⁾. Un marcatore d'*imaging* promettente è rappresentato dalle cosiddette lesioni cronicamente attive chiamate anche "*smoldering lesions*" o "SELS" (*slowly expanding/evolving lesions*) che in precedenza potevano essere rilevate solo in ambito neuropatologico. Tali lesioni, oggi riscontrate con le sequenze RM 3T pesate in suscettibilità magnetica (SWI), si mostrano come placche non captanti gadolinio che presentano i cosiddetti "*rims*" o bordi paramagnetici ossia dei bordi scuri, ipointensi e in espansione. Da un punto di vista istopatologico esse sono caratterizzate da un centro inattivo circondato da un bordo contenente microglia/macrofagi carichi di ferro in uno stato di attività infiammatoria cronica di basso livello, da una scarsa rimielinizzazione e da un conseguente danno assonale focale progressivo e irreversibile. In queste lesioni gli infiltrati linfocitari (soprattutto i linfociti T CD8+), giocano un ruolo cruciale creando un danno tissutale, direttamente o indirettamente, in seguito al rilascio di mediatori infiammatori e citotossici responsabili dell'attivazione cronica delle cellule della microglia⁽²⁰⁾. Tale stato infiammatorio può rimanere immutato nel tempo^(21,22,23) o può regredire gradualmente, ritornando, dopo alcuni anni, all'aspetto di lesioni che appaiono come sostanza bianca "*normal-appearing*"⁽²⁴⁾. Le SELs sono associate a forme di SM più aggressive e correlano con misure di disabilità e di progressione di malattia, infatti i pazienti con multiple SEL (≥ 4) presentano un decorso più aggressivo e raggiungono una disabilità motoria e cognitiva più elevata o evolvono ad una forma progressiva ad un'età più giovanile rispetto agli altri pazienti affetti da SM⁽²⁵⁾.



La tomografia ottica computerizzata (OCT, *Optical Coherence Tomography*) è una tecnica di *neuroimaging* basata su un fascio laser privo di radiazioni nocive che viene impiegato per analizzare le strutture oculari mediante sezioni ad alta risoluzione e ad alto grado di riproducibilità.

Tale esame, misurando i diversi strati retinici, è in grado di valutare la presenza di un'eventuale atrofia retinica. Più nello specifico, i dati a disposizione mostrano come nei pazienti affetti da SM gli spessori dello strato delle fibre nervose retiniche peripapillari (pRNFL), delle cellule ganglionari e dello strato plessiforme interno (GCIPL) rappresentino dei marcatori di danno assonale diffuso nella SM⁽²⁶⁾. Tale assottigliamento è stato osservato sia in pazienti che hanno avuto una pregressa neurite ottica, sia in coloro che non ne hanno mai sofferto. In quest'ultimo caso si è visto che i pazienti presentano una perdita di spessore di pRNFL e GCIPL di circa 6-7 µm rispetto ai controlli sani⁽²⁷⁾ per cui sono stati ipotizzati diversi meccanismi; alcuni suggeriscono che il danno assonale sia il risultato di una lieve pregressa neurite ottica subclinica; altri ritengono sia la SM stessa a provocare una degenerazione primitiva dei neuroni del GCIPL; sembrerebbe, inoltre, che alla base del processo vi possa essere una degenerazione trans-sinaptica che derivi da una sofferenza a livello del SNC^(27,28).

Il primo studio, che ha messo in relazione lo spessore del pRNFL con sequenze di risonanza magnetica suggerendo che la retina possa rappresentare un *marker* di atrofia cerebrale, risale al 2007⁽²⁹⁾. Da allora sono stati pubblicati numerosi lavori che hanno dimostrato come i parametri OCT possono essere utilizzati per predire l'evoluzione della malattia nei pazienti con SM.

La tomografia ad emissione di positroni (PET) è basata

sull'iniezione di radiotraccianti diretti contro un *target* molecolare specifico, tale metodica ha il vantaggio di fornire informazioni sulla biochimica delle varie lesioni demielinizzanti per cui ha consentito di comprendere meglio i meccanismi biologici chiave che sottendono la fisiopatologia della SM quali la rimielinizzazione, l'attivazione del sistema immunitario innato e la neurodegenerazione. Studi PET pilota eseguiti a diversi stadi di malattia hanno recentemente dimostrato l'eterogeneità delle placche in un dato paziente affetto da SM riflettendo un profilo individuale di lesioni rimielinizzate e d'infiammazione cronica, ciò sottolinea decorsi singolari nel peggioramento della disabilità. Studi PET futuri consentiranno di analizzare più in dettaglio la relazione tra l'eterogeneità delle lesioni e la neurodegenerazione durante il decorso della malattia e di sviluppare *trial* terapeutici innovativi il cui scopo è il controllo della neuroinfiammazione e la promozione della rimielinizzazione. Collegando il divario tra la patologia e la valutazione clinica, la combinazione di PET e RM rappresenta una grande promessa nel campo dell'*imaging* della sclerosi multipla⁽³⁰⁾.

Conclusioni

In un prossimo futuro, grazie all'identificazione di marcatori di progressione validati sempre più sensibili, specifici e di facile applicabilità, è possibile prevenire il processo neurodegenerativo grazie all'utilizzo precoce delle terapie farmacologiche più efficaci disponibili. Si tratta di imparare a trattare le forme progressive nelle fasi iniziali di malattia, ossia molto tempo prima che s'instauri il processo neurodegenerativo vero e proprio, in quei pazienti che all'esordio rivelano specifiche caratteristiche rispetto ai marcatori di rischio di progressione identificati.

Bibliografia

1. University of California, San Francisco MS-EPIC Team, Cree BAC, Hollenbach JA et al. Silent progression in disease activity-free relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurology* 2019 May; 85(5): 653-666.
2. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 83(3):278-286.
3. Inojosa H, Proschmann U, Akgün K, et al. A focus on secondary progressive multiple sclerosis (SPMS): challenges in diagnosis and definition *J Neurol* 2021 Apr; 268(4):1210-1221.
4. Kats Sand I, Krieger S, Farrell C, et al. Diagnostic uncertainty during the transition to secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler (Houndmills, Basingstoke, Engl)* 20(12): 1654-1657.
5. Cadavid, Cohen JA, Freedman MS et al. The EDSS-plus, an improved end-point for disability progression in secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler (Hounmills, Basingstoke, Engl)* 23(1): 94-105.

6. Van Schependom J, D'Hooghe M B, Haelewyck MC, De Keyser J, et al. The symbol digit modality test as sentinel test for cognitive impairment in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* (2014) 21: 1219-25.
7. Oreja-Guevara C, Ayuso Blanco T, Brieva Ruiz I, Hernandez Perez MA, Meca-Lallana V, Ramio-Torrenta L. Cognitive dysfunctions and assessments in multiple sclerosis. *Front. Neurol.* (2019).
8. Filippi M, Preziosa P, Langdon D, Lassmann H, Friedemann P, Rovira A, Schonheim M, Solari A, Stankoff B, Rocca M. Identifying progression in multiple sclerosis: new perspectives. *Ann. Neurol.* 2020 Sep; 88(3): 438-452.
9. Rissin DM, Kan CW, Campbell TG et al. Single-molecule enzyme-linked immunosorbent assay detects serum proteins at subfemtomolar concentrations. *Nat Biotechnol.* 2010; 28 (6): 595-9.
10. Yuan A, Kumar A, Peterhoff C, Duff K, Nixon RA. Neurofilaments and neurofilament proteins in health and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2017;9(4). pii: a018309.
11. Disanto G, Barro C, Benkert P, et al; Swiss Multiple Sclerosis Cohort Study Group. Serum Neurofilament light: A biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2017;81(6):857-70.
12. 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.
13. Pascal Benkert, Stephanie Meier, Sabine Schaedelin, Ali Manouchehrinia, Özgür Yaldizli, Aleksandra Maceski, Johanna Oechtering, Lutz Achtnichts, David Conen, Tobias Derfuss, Patrice H Lalive, Christian Mueller, Stefanie Müller, Yvonne Naegelin, Jorge R Oksenberg, Caroline Pot, Anke Salmen, Eline Willemse, Ingrid Kockum, Kaj Blennow, Henrik Zetterberg, Claudio Gobbi, Ludwig Kappos, Heinz Wiendl, Klaus Berger, Maria Pia Sormani, Cristina Granziera, Fredrik Piehl, David Leppert, Jens Kuhle. Serum neurofilament light chain for individual prognostication of disease activity in people with multiple sclerosis: a retrospective modelling and validation study. *NFL Reference Database in the Swiss Multiple Sclerosis Cohort Study Group*
14. De Stefano N, Battaglini M, Smith SM. Measuring brain atrophy in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* (2007)17 (suppl 1): 10S-5S.
15. De Stefano N, Stromillo ML, Giorgio A, Bartolozzi ML, Battaglini M, Baldini M et al. Establishing pathological cut-offs of brain atrophy rates in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2018) 87:93-9.
16. Eijlers AJC, Dekker I, Steenwijk MD, Meijer KA, Hulst HE, Pouwels PJW, et al. Cortical atrophy accelerates as cognitive decline worsens in multiple sclerosis. *Neurology* (2019) 93:e 1348-59.
17. Steenwijk MD, Geurts JJ, Daams M, Tijms BM, Wink AM, Balk LJ et al. Cortical atrophy patterns in multiple sclerosis are non-random and clinically relevant. *Bain* (2016)139(pt. 19): 115-26.
18. Azevedo CJ, Cen SY, Khadka S, Liu S, Kornak J, Shi Y, et al. Thalamic atrophy in multiple sclerosis: a magnetic resonance imaging marker of neurodegeneration throughout disease. *Ann Neurol.* (2018) 83:223-34.
19. Bergsland N, Zivadinov R, Dwyer MG, Weinstock-Guttman B, Benedict RH. Localized atrophy of the thalamus and slowed cognitive processing speed in MS patients. *Mult Scler* (2016) 22: 1327-36.
20. Josa M Frischer, Stephen D Weigand, Yong Guo, Nilufer Kale, Joseph E Parisi, Istvan Pirko, Jay Mandrekar, Stephan Bramow, Imke Metz, Wolfgang Brück, Hans Lassmann, Claudia F Lucchinetti. Clinical and pathological insights into the dynamic nature of the white matter multiple sclerosis plaque. *Ann Neurol* (2015 Nov) 78(5):710-21.
21. Absinta M, Sati P, Masuzzo F, Nair G, Sethi V, Kolb H, et al. Association of chronic active multiple sclerosis lesions with disability in vivo. *JAMA Neurol.* (2019) 76:1474-83.
22. Dal-Bianco A, Grabner G, Kronnerwetter C, Weber M, Kornek B, Kasprian G, et al. Long-term evolution of multiple sclerosis iron rim lesions in 7 T MRI. *Brain.* (2021) 144:833-47.
23. Filippi M, Preziosa P, Banwell BL, Barkhof F, Ciccarelli O, De Stefano N, Geurts JJG, Paul F, Reich DS, Toosy AT, Traboulsee A, Wattjes MP, Yousry TA, Gass A, Lubetzki C, Weinschenker BG, Rocca MA. Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. *Brain* (2019 Jul) 1;142(7):1858-1875.
24. Weiwei Chen, Susan A. Gauthier, Ajay Gupta, Joseph Comunale, Tian Liu, Shuai Wang, Mengchao Pei, David Pitt and Yi Wang. Quantitative Susceptibility Mapping of Multiple Sclerosis Lesions at Various Ages. *Radiology.* April 2014; 271(1): 183-192.
25. Absinta M, Sati P, Masuzzo F, Nair G, Sethi V, Kolb H, et al. Association of chronic active multiple sclerosis lesions with disability in vivo. *JAMA Neurol.*(2019)76:1474-83.
26. Petzold A, Balcer LJ, Calabresi PA, Costello F, Frohman TC, Frohman EM et al. Retinal layer segmentation in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurology* (2017) 16:797-812.
27. Britze J, Frederiksen JL. Optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Eye (Lond).* 2018; 32(5):884-8.
28. Balk LJ, Steenwijk MD, Tawarie P, et al. Bidirectional trans-synaptic axonal degeneration in the visual pathway in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86 (4):419-24.
29. Gordon-Lipkin E, Chodkowski B, Reich DS, et al. Retinal nerve fiber layer is associated with brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology.* 2007;69(16):1603-9
30. Bruno Stankoff, Emilie Poirion, Matteo Tonietto and Benedetta Bodini. Exploring the heterogeneity of MS lesions using positron emission tomography: a reappraisal of their contribution to disability. *Brain Pathology* ISSN 1015-6305.

Le vaccinazioni COVID-19 in pazienti affetti da sclerosi multipla

Giorgia Teresa Maniscalco

Multiple Sclerosis Regional Center, Department of Neurology and Stroke Unit, "A. Cardarelli" Hospital, Napoli

Introduzione

La pandemia da COVID-19 ha sicuramente messo in evidenza quanto i pazienti affetti da Sclerosi Multipla (SM) possono essere suscettibili alle infezioni, sia a causa della malattia stessa che delle terapie modificanti il decorso (DMTs). I dati di letteratura infatti hanno fatto emergere come le persone con SM appaiano particolarmente vulnerabili al COVID-19, con un tasso di incidenza di infezione tra l'1-11% e con un tasso di mortalità tra 1-4%⁽¹⁾. I fattori prognostici sfavorevoli includono EDSS elevato, comorbidità (quali obesità, diabete, ipertensione arteriosa), sesso maschile, utilizzo di farmaci immunosoppressori, in particolare anticorpi monoclonali anti-CD-20⁽²⁾. Ne deriva che la popolazione SM rappresenta una particolare categoria di pazienti fragili che necessita più che mai della vaccinazione contro il Covid-19 in modo da ridurre il più possibile la mortalità e la morbilità del virus Sars-Cov2. I vaccini esercitano i loro effetti attraverso il sistema immunitario a sua volta caratterizzato sia da una componente innata che da una adattativa le quali interagiscono tra loro in modo complesso e complementare con l'obiettivo di generare memoria immunologica⁽³⁾. Tuttavia sia la risposta umorale che quella cellulo-mediata sono entrambe modificate dall'azione dei DMTs che quindi possono potenzialmente ridurre l'efficacia dei vaccini stessi. Di qui la necessità di comprendere gli effetti immunologici dei vaccini anti COVID-19 nei pazienti affetti da SM e lo studio degli effetti dei DMTs sull'efficacia della vaccinazione stessa.

Risposta immunitaria correlata alla vaccinazione

Il sistema immunitario viene attivato 4-7 giorni dopo l'esposizione al vaccino in risposta alle interazioni tra l'antigene, i linfociti T e le cellule presentanti l'antigene (APC). Successivamente sia il sistema umorale (mediato

dai linfociti B) che quello cellulare (mediato dai linfociti T) vengono coinvolti nel processo di immunizzazione attraverso diversi passaggi. Una volta attivate dalle cellule APC, i linfociti T CD4+ sono in grado di attivare le cellule B stimolando la loro proliferazione, maturazione e differenziazione in plasmacellule. Tuttavia gli anticorpi risultanti presentano una bassa affinità per l'antigene e la risposta immunologica risulta di breve durata⁽⁷⁾. Questo processo è quindi seguito da una fase effettrice della risposta immunitaria, che comporta la produzione di anticorpi ad alta affinità da parte dei linfociti B e differenziazione e proliferazione dei linfociti T effettori, determinando così una "memoria immunologica" che consentirà una risposta più rapida ed efficiente quando si incontra l'agente patogeno bersaglio in un tempo successivo.

In questa fase i linfociti B sono anche coinvolti nel modulare la riduzione dei linfociti T CD8+ e nel generare cellule T di memoria⁽⁸⁾. Un ruolo particolarmente importante è dato dalle cellule *T helper* follicolari, parte integrante dell'attivazione dei linfociti B, della loro differenziazione in cellule di memoria e plasmacellule e nella genesi di risposte anticorpali di lunga durata⁽⁹⁾. In particolare se la risposta follicolare dei linfociti *T helper* è soppressa, è improbabile che l'individuo possa raggiungere una grado sieroprotezione completa sia con singola dose di vaccino che con vaccinazioni ripetute. Tuttavia una sieroprotezione parziale potrebbe essere sufficiente per evitare di contrarre l'infezione di interesse e/o prevenire gravi complicanze. Più in generale, gli individui possono presentare una ridotta risposta ai vaccini per vari motivi. Per esempio, sono state segnalate risposte immunitarie inadeguate in persone di età superiore ai 64 anni⁽¹¹⁾, causate dall'immunosenescenza derivante dall'involutione timica, da una diminuzione nei linfociti T e B naïve, da un deficit dei linfociti T di memoria e da una ridotta capacità dei linfociti B di sottoporsi a ricombinazione (*switch* di classe) con

conseguente minore corredo anticorpale. Altri fattori che possono influenzare la risposta immunitaria includono sesso, obesità, comorbidità, gravidanza, immunosoppressione ed etnia⁽¹²⁾.

Da tale complessità di meccanismi deriva la difficoltà nella valutazione dell'efficacia delle vaccinazioni. Essa viene valutata in prima istanza con la misura della risposta umorale, ovvero la presenza e il titolo di anticorpi specifici per l'antigene. Tipici obiettivi negli studi clinici per i vaccini includono la valutazione del titolo anticorpale, i tassi di sierconversione, i tassi di sieroprotezione, la presenza di anticorpi funzionali e l'avidità anticorpale⁽¹⁰⁾.

D'altro canto i sistemi per la misurazione della risposta cellulare alla vaccinazione non sono generalmente utilizzati negli studi clinici o nella pratica clinica per diverse ragioni, inclusa la complessità dei processi e l'elevato costo associato a tali analisi.

Tutte queste considerazioni se applicate alle persone con SM evidenziano quanto può essere variabile l'impatto sulla reattività al vaccino in questa particolare popolazione, soprattutto il relazione ai trattamenti che, anche se con diversi meccanismi, agiscono modificando il sistema immunitario.

Effetti dei DMTs su l'immunogenicità ai vaccini anti SARS-Cov-2

Grazie allo sforzo di tutta la Comunità Scientifica in breve tempo sono stati sviluppati numerosi vaccini contro il

Sars-CoV-2⁽⁴⁾ la maggior parte dei quali utilizzano come antigene la proteina spike del virus, responsabile dell'ingresso nelle cellule ospiti, con l'obiettivo di generare robuste risposte umorali e delle cellule T⁽⁵⁾. Tra essi il primo autorizzato per i pazienti con patologie croniche e in particolare la SM è stato il BNT162b2 (sviluppato da Pfizer e BioNTech), contenente mRNA -modificato che codifica per la proteina *spike* modificata da due mutazioni della prolina e che viene somministrato in due dosi⁽⁶⁾.

Il BNT162b2 ha dimostrato indurre elevati livelli di anticorpi neutralizzanti (NAbs) anti-SARS-CoV-2, a loro volta fortemente correlati alla protezione immunitaria clinica da COVID-19 in soggetti sani⁽¹³⁻¹⁵⁾. Inoltre tale vaccino ha dimostrato essere in grado di indurre una robusta risposta cellulare attraverso l'attivazione e proliferazione di linfociti T CD4+ e CD8+, determinando così anche una adeguata risposta cellulo-mediata⁽¹⁶⁻¹⁷⁾. Dall'analisi dei numerosi dati di letteratura è possibile stabilire i profili immunologici dei diversi DMTs in relazione alla reattività alla vaccinazione anti COVID-19.

Interferoni (IFN): gli interferoni hanno dimostrato di indurre un'adeguata risposta anticorpale alla vaccinazione anti Sars-CoV-2, con valori sovrapponibili o addirittura amplificati rispetto ai soggetti sani⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Tuttavia il titolo anticorpale tende a ridursi entro i sei mesi, in maniera sovrapponibile ai controlli sani⁽²¹⁾. La risposta T-mediata alla vaccinazione anti SarsCov2 in pazienti con SM in trattamento con IFN sembrerebbe invece deficitaria rispetto ai soggetti sani⁽²²⁾.



Glatiramer acetato (GLA): il glatiramer acetato non inficia la risposta anticorpale alla vaccinazione anti-Sars-COV-2 in soggetti affetti da SM, in quanto tali pazienti presentano un tasso di sierconversione sovrapponibile ai controlli sani⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Inoltre il GA non influisce sulla immunogenicità cellulo-mediata sia di tipo CD4+ che CD8+⁽²³⁾.

Dimetil fumarato (DMF): pazienti affetti da SM in trattamento con DMF hanno mostrato livello di anticorpi post-vaccinazione simili ai controlli sani. Inoltre le risposte cellulo-mediate non appaiono alterate in questi pazienti garantendo così una adeguata risposta mediata dai linfociti T⁽²⁴⁾.

Teriflunomide (TER): i pazienti in terapia con TER hanno mostrato concentrazioni di anticorpi post-vaccino inferiori ai controlli sani, anche se tali valori non raggiungono la significatività. Tuttavia il livello anticorpale tende a mostrare una maggiore persistenza nel tempo rispetto ad altri DMD. Anche per la TER non sembra vi sia alterazione della risposta cellulo-mediata al vaccino anti-COVID19⁽²⁴⁾.

Natalizumab (NAT): il NTZ determina un ridotto livello di anticorpi prodotti a seguito della vaccinazione rispetto ai soggetti sani ma tali livelli non appaiono significativi, garantendo così un adeguato livello globale di sierconversione. Il NTZ sembrerebbe mostrare un maggior tasso di persistenza anticorpale a sei mesi dalla vaccinazione. La risposta T-mediata post-vaccinazione appare preservata.

Inibitori del recettore per sfingosina-1-fosfato

(SP1-I): in particolare il fingolimod ha mostrato ridurre significativamente la probabilità di sierconversione post-vaccinazione, con valori ridotti da 25 a 8 volte rispetto ai controlli sani^(25, 26). Inoltre studi sulla risposta cellulare hanno evidenziato un deficit anche nella risposta T linfocitaria, soprattutto relativa ai CD4+, mentre appare molto meno marcata quella dei CD8+. Il deficit della risposta umorale sembra correlare più alla durata del trattamento con SP1-I che alla conta periferica dei linfociti T e B⁽²⁴⁾.

Cladribina (CLAD): la cladribina ha mostrato una lieve riduzione della risposta anticorpale al vaccino soprattutto se la vaccinazione avviene in prossimità della assunzione del farmaco. La risposta dei linfociti T antigene specifica appare ridotta, anche se con effetto meno evidente rispetto a quello sui linfociti B.

Ab monoclonali anti-CD20 (aCD20): gli anticorpi monoclonali anti-CD20 hanno mostrato impattare negativamente sulla capacità di produzione di anticorpi a seguito della vaccinazione, riducendo la probabilità di sierconversione da 20 a 12,5 volte rispetto ai controlli sani. Tale valore si riduce sostanzialmente se la vaccinazione viene effettuata almeno a 10 settimane di distanza dall'ultima infusione. La risposta T- mediata antigene-specifica appare invece preservata. I tassi di sieropositività in pazienti con aCD20 tendono a ridursi notevolmente 6 mesi dopo la seconda dose⁽²⁷⁾. La somministrazione di una dose *booster* (terza dose) determina una buona risposta T linfocitaria ma una risposta umorale molto dipendente dallo stato sierologico successivo al primo ciclo vaccinale e al numero dei linfociti B al momento della vaccinazione⁽²⁸⁾.



Alemtuzumab (ALEM): ALEM ha dimostrato ridurre significativamente la produzione di anticorpi post-vaccinazione. Non vi sono studi relativi alla risposta T-mediata.

Effetti del tipo di vaccino sull'immunogenicità ai vaccini anti-SARS-CoV-2

Sulla base degli studi di fase III, i profili di efficacia dei diversi tipi di vaccino anti COVID-19 disponibili (ad es. mRNA, AV, inattivato e a base di proteine) sembrano essere correlati al profilo umorale indotto sia in persone sane che in pazienti con SM. Per questi ultimi il vaccino a mRNA-1237 appare più efficace del BNT162b2 ed entrambi più efficaci del ChAdOx1 e Ad26.COV2.S (AV). La scelta di un tipo specifico di vaccino dovrebbe essere basata su una valutazione del rischio/beneficio individualizzata con un'attenta considerazione del profilo di rischio di contrarre il COVID-19, il tipo di DMT e la disponibilità/economicità del vaccino^(22,25).

Conclusioni

Il profilo di efficacia dei vaccini anti-SARS-CoV-2 appare rassicurante per farmaci quali IFN, GLA, DMF che sostengono un'adeguata immunogenicità a seguito della vaccinazione, determinando risposte umorali e cellulome

mediate sovrapponibili a quelli della popolazione sana. NAT e TER pur determinando una sfumata riduzione della produzione anticorpale sembrano non inficiare significativamente la risposta umorale, garantendo così una buona protezione per i pazienti che effettuano tali trattamenti. La risposta B mediata appare invece lievemente inficiata dalla CLAD, in particolare quando la somministrazione del vaccino avviene in prossimità della assunzione del farmaco. Tali considerazioni possono essere estese anche all'ALEM, considerando però che l'effetto sui linfociti B e quindi sulla produzione anticorpale appare di gran lunga più marcato. Decisamente deficitaria è la risposta immunitaria alla vaccinazione in pazienti in trattamento con SP1-I, sia in termini di risposta B- che T-mediata e tale effetto sembra essere correlato alla conta linfocitaria su sangue periferico e alla durata del trattamento. Significativamente ridotta risulta anche la produzione anticorpale in pazienti in trattamento con a-CD20, con una mitigazione di tale effetto con l'allontanarsi della vaccinazione di almeno 10 settimane dalla somministrazione. Tali evidenze sottolineano la necessità di personalizzare il tipo di vaccinazione a seconda del DMT e dello stato immunologico del paziente al momento della vaccinazione, stabilendo inoltre una corretta finestra temporale tale da riuscire ad ottenere il massimo effetto immunogeno possibile.

Bibliografia

1. Hughes, R.; Whitley, L.; Fitovski, K.; Schneble, H.-M.; Muros, E.; Sauter, A.; Craveiro, L.; Dillon, P.; Bonati, U.; Jessop, N.; et al. COVID-19 in ocrelizumab-treated people with multiple sclerosis. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2021, 49, 102725
2. Sormani MP, Salvetti M, Labauge P, et al. DMTs and Covid-19 severity in MS: a pooled analysis from Italy and France. *Ann Clin Transl Neurol* 2021;8:1738–1744.
3. Marshall JS, Warrington R, Watson W, Kim HL. An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018;14(Suppl 2):49
4. World Health Organization. Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines. 2021. <https://www.who.int/publications/m/item/draftlandscape-of-covid-19-candidate-vaccines>. Accessed Mar 5, 2021.
5. Watanabe Y, Allen JD, Wrapp D, McLellan JS, Crispin M. Site-specific glycan analysis of the SARSCoV-2 spike. *Scienc*
6. Vogel AB, Kanevsky I, Che Y, et al. BNT162b vaccines are immunogenic and protect non-human primates against SARS-CoV-2. *bioRxiv.* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.12.11.421008>
7. Clem AS. Fundamentals of vaccine immunology. *J Glob Infect Dis.* 2011;3(1):73–8.
8. Whitmire JK, Asano MS, Kaech SM, et al. Requirement of B cells for generating CD4+ T cell memory. *J Immunol.* 2009;182(4):1868–76.
9. Tangye SG, Ma CS, Brink R, Deenick EK. The good, the bad and the ugly—TFH cells in human health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(6):412–26

10. Ayling K, Vedhara K, Fairclough L. Measuring vaccine responses in the multiplex era. In: Yan Q, editor. *Psychoneuroimmunology: methods and protocols*. 2nd ed. New York: Springer; 2018. p. 327–40.
11. Pereira B, Xu XN, Akbar AN. Targeting inflammation and immunosenescence to improve vaccine responses in the elderly. *Front Immunol*. 2020;11: 583019.
12. Zimmermann P, Curtis N. Factors that influence the immune response to vaccination. *Clin Microbiol Rev*. 2019;32(2):e00084-e118.
13. A. M. Borobia, A. J. Carcas, M. Perez-Olmeda, L. Castano, M. J. Bertran, J. Garcia-Perez, M. Campins, A. Portoles, M. Gonzalez-Perez, M. T. Garcia Morales, E. Arana-Arri, M. Aldea, F. Diez-Fuertes, I. Fuentes, A. Ascaso, D. Lora, N. Imaz-Ayo, L. E. Baron-Mira, A. Agusti, C. Perez-Inguidua, A. Gomez de la Camara, J. R. Arribas, J. Ochando, J. Alcamí, C. Belda-Iniesta, J. Frias, S. S. G. CombiVac (2021) Immunogenicity and reactogenicity of BNT162b2 booster in ChAdOx1-S-primed participants (CombiVacS): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet*, 398(10295), 121-130. [https://doi.org/10.1016/S01406736\(21\)01420-3](https://doi.org/10.1016/S01406736(21)01420-3).
14. E. E. Walsh, R. W. Frenck, Jr., A. R. Falsey, N. Kitchin, J. Absalon, A. Gurtman, S. Lockhart, K. Neuzil, M. J. Mulligan, R. Bailey, K. A. Swanson, P. Li, K. Koury, W. Kalina, D. Cooper, C. Fontes-Garfias, P. Y. Shi, O. Tureci, K. R. Tompkins, K. E. Lyke, V. Raabe, P. R. Dormitzer, K. U. Jansen, U. Sahin, W. C. Gruber (2020) Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *N Engl J Med*, 383(25), 2439-2450. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027906>.
15. D. S. Khoury, D. Cromer, A. Reynaldi, T. E. Schlub, A. K. Wheatley, J. A. Juno, K. Subbarao, S. J. Kent, J. A. Triccas, M. P. Davenport (2021) Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*, 27(7), 1205-1211. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01377-8>.
16. Polack, F.P., Thomas, S.J., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lockhart, S., Perez, J.L., Perez Marc, G., Moreira, E.D., Zerbini, C., Bailey, R., Swanson, K.A., Roychoudhury, S., Koury, K., Li, P., Kalina, W.V., Cooper, D., Frenck Jr., R.W., Hammitt, L.L., Tureci, O., Nell, H., Schaefer, A., Unal, S., Tresnan, D.B., Mather, S., Dormitzer, P.R., Sahin, U., Jansen, K.U., Gruber, W.C., Group, C.C.T., 2020. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N. Engl. J. Med.* 383 (27), 2603–2615. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>.
17. Sahin, U., Muik, A., Derhovanessian, E., Vogler, I., Kranz, L.M., Vormehr, M., Baum, A., Pascal, K., Quandt, J., Maurus, D., Brachtendorf, S., Lorks, V., Sikorski, J., Hilker, R., Becker, D., Eller, A.K., Grutzner, J., Boesler, C., Rosenbaum, C., Kuhnle, M.C., Luxemburger, U., Kemmer-Bruck, A., Langer, D., Bexon, M., Bolte, S., Kariko, K., Palanche, T., Fischer, B., Schultz, A., Shi, P.Y., Fontes-Garfias, C., Perez, J.L., Swanson, K.A., Loschko, J., Scully, I.L., Cutler, M., Kalina, W., Kyratsous, C.A., Cooper, D., Dormitzer, P.R., Jansen, K.U., Tureci, O., 2020. COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1 T cell responses. *Nature* 586 (7830), 594–599. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2814->
18. Capone F, Lucchini M, Ferraro E. Immunogenicity and safety of mRNA COVID-19 vaccines in people with multiple sclerosis treated with different disease-modifying therapies. *Neurotherapeutics* 2021:1–9.
19. Giossi R, Consonni A, Torri Clerici V, Clerici VT, et al. Anti-Spike IgG in multiple sclerosis patients after BNT162b2 vaccine: an exploratory case-control study in Italy. *Mult Scler Relat Disord* 2022;58:103415.
20. Maniscalco GT, Manzo V, Ferrara AL, et al. Interferon beta-1a treatment promotes SARS-CoV-2 mRNA vaccine response in multiple sclerosis subjects. *Mult Scler Relat Disord* 2022;58:103455.
21. Maniscalco GT, Ferrara AL, Liotti A, Manzo V, Di Battista ME, Salvatore S, Graziano D, Viola A, Amato G, Moreggia O, Di Giulio Cesare D, Alfieri G, Di Iorio W, Della Rocca G, Andreone V, De Rosa V. Long term persistence of SARS-CoV-2 humoral response in multiple sclerosis subjects; *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Jun;62:103800.
22. Tortorella C, Aiello A, Gasperini C, et al. Humoral- and T-cell-specific immune responses to SARS-CoV-2 mRNA vaccination in patients with MS using different disease-modifying therapies. *Neurology* 2022;98:e541-e554.
23. Kister I, Patskovsky Y, Curtin R, et al. Cellular and humoral immunity to SARS-CoV-2 infection in multiple sclerosis patients on ocrelizumab and other disease-modifying therapies: a multi-ethnic observational study. *Ann Neurol* 2022;91:782-795
24. Lil Meyer-Arndt, Julian Braun, Florent Fauchere, et al SARS-CoV-2 mRNA vaccinations fail to elicit humoral and cellular immune responses in patients with multiple sclerosis receiving fingolimod, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2022 Sep;93(9):960-971.
25. Sormani MP, Inglese M, Schiavetti I, et al. Effect of SARS-CoV-2 mRNA vaccination in MS patients treated with disease modifying therapies. *EBioMedicine* 2021;72:10358
26. Masoud Etemadifar, Hosein Nouri, Maristella Pitzalis, Maria Laura Idda, et al Multiple sclerosis disease-modifying therapies and COVID-19 vaccines: a practical review and metaanalysis *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2022;93:986–994.
27. Bajwa HM, Novak F, Nilsson AC. Persistently reduced humoral and cellular immune response following third SARS-CoV-2 mRNA vaccination in anti-CD20-treated multiple sclerosis patients. *medRxiv* 2022
28. König M, Torgauten HM, Øverås MH. Efficacy and safety of a third SARS-CoV-2 vaccination in multiple sclerosis vaccine non-responders. *medRxiv* 2022

Terapia della sclerosi multipla ad esordio pediatrico

Marco Puthenparampil

Department of Neuroscience, Università degli Studi di Padova

Introduzione

La Sclerosi Multipla (SM) a esordio pediatrico (*Pediatric Onset Multiple Sclerosis, POMS*)⁽¹⁾ costituisce circa il 2-10% delle forme di SM⁽²⁾ ed è caratterizzata dal rapido accumulo di infiammazione a carico della sostanza bianca e grigia, con un aumentato rischio di attività clinica (ricadute di malattia) nel breve termine e di disabilità fisica e cognitiva a lungo termine rispetto alla SM a esordio nell'adulto (*Adult Onset MS, AOMS*)⁽³⁾. Sebbene il decorso aggressivo della POMS richieda una strategia terapeutica precoce, efficace e specifica per questa forma di SM, i trattamenti attuali si basano principalmente su farmaci di prima linea e sul loro utilizzo *off-label*. Tale modalità di prescrizione è in aumento nelle POMS e gli studi retrospettivi, le raccolte di casi e gli studi di fase II indicano che questo approccio sembra essere altamente sicuro e comunque efficace nei bambini. Tuttavia, il basso numero di pazienti solitamente arruolati negli studi monocentrici e l'*outcome* a breve termine limitano l'utilizzo dei risultati derivati da questi studi nella pratica clinica.

Un ulteriore aspetto che deve essere considerato nell'approccio terapeutico alle POMS è che, nonostante le peculiarità che la differenziano dalla AOMS, i protocolli terapeutici attualmente utilizzati derivano dall'esperienza acquisita nelle AOMS, traslandola passivamente sulle POMS. Pertanto, uno sforzo maggiore dovrebbe essere posto nella realizzazione di studi clinici multicentrici randomizzati al fine di valutare l'efficacia e la sicurezza delle terapie immunomodulanti nella POMS.

Ciò diviene oggi particolarmente importante, data la presenza di terapie altamente efficaci nelle AOMS, come ad esempio gli anticorpi monoclonali (MoAb), che espongono però potenzialmente il paziente ad eventi avversi anche severi.

L'importanza delle terapie più recenti nel modificare il

corso della malattia viene sottolineato da uno studio recente della rete statunitense dei centri per la SM pediatrica⁽⁴⁾. Tale studio, che ha riportato dati su 741 pazienti con POMS, 197 dei quali trattati con terapie più recenti (Fingolimod, Dimetilfumarato, Teriflunomide, Natalizumab, Rituximab e Ocrelizumab) e 544 trattati con Interferone- β o Glatiramer Acetato, ha dimostrato come i pazienti POMS trattati con i farmaci più recenti avevano un tasso di recidiva annualizzato (ARR) significativamente inferiore rispetto a quelli con Interferone- β o GlatiramerAcetato ($p < 0.001$). Inoltre, vari studio hanno riportato un alto tasso di fallimento del trattamento con Interferone- β o GlatiramerAcetato nelle POMS (25 al 64%)⁽⁵⁾.

Interferoni e Glatiramer Acetato

I farmaci iniettabili sono le terapie immunomodulanti più utilizzate nelle POMS⁽⁶⁻⁸⁾. Entrambi i farmaci hanno mostrato un profilo di alta efficacia nel breve termine^(7,9-14) ma



anche un tasso consistente di fallimento del trattamento nel medio/lungo termine. Se da un lato tali farmaci non sono associati ad un aumentato rischio di infezioni o tumori maligni e gli effetti collaterali più segnalati siano reazioni al sito di iniezione per Glatiramer Acetato e sintomi simil-influenzali per Interferone- β (25-35%), la perdita di aderenza (definita come la mancata somministrazione di oltre il 20% delle dosi previste) è elevato⁽¹⁵⁾. Si suggerisce abitualmente di aumentare progressivamente la posologia di Interferone- β (25-50% della dose *standard* seguita da un graduale aumento fino alla dose piena nell'arco di 1-3 mesi) al fine di aumentare la tollerabilità⁽¹⁶⁾.

Teriflunomide

Recentemente i dati dello studio TERIKIDS sono stati pubblicati⁽¹⁷⁾. In questo studio multicentrico, di fase terza, in doppio cieco, a gruppi paralleli, randomizzato, controllato con placebo e condotto in 57 centri clinici di 22 nazioni ha arruolato 166 pazienti, di cui 109 hanno assunto Teriflunomide e 57 il placebo. Dopo 96 settimane di *follow-up* non è stata riscontrata alcuna differenza nel tempo alla prima recidiva clinica confermata con Teriflunomide rispetto al placebo (*hazard ratio* 0.66, $p=0.29$). Tuttavia, Teriflunomide ha ridotto del 55% il numero di nuove/allargate lesioni T2 rispetto al placebo (rischio relativo 0.45, $p<0.001$) e il numero di lesioni captanti gadolinio (rischio relativo 0.25, $p<0.0001$). Eventi avversi si sono verificati nell'88% dei pazienti trattati con Teriflunomide e nell'82% dei pazienti con placebo. In entrambi i gruppi l'11% dei pazienti ha presentato eventi avversi gravi. In particolare, si segnalavano 4 pazienti nel gruppo Teriflunomide, che hanno presentato eventi avversi pancreatici (due con pancreatite acuta e due con aumento degli enzimi pancreatici), di cui tre hanno portato all'interruzione del trattamento.

Dimetilfumarato

Nell'unico studio multicentrico di fase II (FOCUS)⁽¹⁸⁾ Dimetilfumarato (120 mg due volte al giorno nei giorni 1-7, 240 mg due volte al giorno in seguito) ha mostrato su 22 POMS una variazione mediana del numero di nuove lesioni iperintense in T2 ingrandite di -2,0 alla settimana 24 rispetto al basale (-1,5 vs -8,0, $p<0.01$). Nello studio CONNECTED⁽¹⁹⁾ (estensione dello studio FOCUS) 12 dei 17 partecipanti (71%) non hanno presentato nuove/allargate lesioni T2 dalle settimane 16 alla 24. In un periodo medio di trattamento di 120 settimane, è stata osservata una riduzione significativa dell'ARR rispetto all'anno prima dell'inizio del DMF (da 1.5 a 0.2, $p<0,0001$). Eventi avversi sono stati segnalati in 18 pazienti (90%) durante il

follow-up di 24 settimane (il più frequente è stato il rossore, osservato nel 25% dei pazienti). Tuttavia, nessun paziente ha manifestato eventi avversi gravi (SAE) che hanno portato all'interruzione del trattamento con Dimetilfumarato. Uno studio di fase III, in doppio cieco, controllato con placebo, a tre bracci randomizzato e controllato (RCT) volto a valutare la sicurezza e l'efficacia del DMF rispetto al placebo e all'IFN β -1a pegilato, sta attualmente reclutando pazienti (*ClinicalTrials.gov Identifier*: NCT03870763).

Fingolimod

Nel *trial* registrativo PARADIGM, studio in doppio cieco, di fase III hanno confrontato l'efficacia di sicurezza e di Fingolimod con l'Interferone β -1a intramuscolare (i.m.) in una coorte di 215 pazienti⁽²⁰⁾. Questo studio ha dimostrato una riduzione significativa dell'ARR nei 107 pazienti trattati con Fingolimod rispetto a quelli trattati con Interferone β -1a (0.12 vs 0.67, $p<0.001$). Inoltre, le lesioni nuove/allargate iperintense in T2 erano ridotte nei pazienti trattati con Fingolimod rispetto a Interferone β -1a (4.39 vs 9.27, $p<0.001$). Gli eventi avversi si sono verificati nell'88.8% dei pazienti che hanno ricevuto Fingolimod e nel 95.3% di quelli che hanno ricevuto IFN β -1a. Eventi avversi severi si sono verificati in 18 pazienti (16.8%) nel gruppo Fingolimod contro 1 (0.9%) nel braccio Interferone β -1a.

Prima di questo *trial*, erano disponibili i dati di due piccoli studi osservazionali. In particolare, in uno studio⁽²¹⁾ su 23 pazienti sono stati trattati 7 pazienti con attività della malattia molto elevata all'esordio clinico. Questi pazienti hanno presentato una riattivazione di malattia quando sono passati da NTZ a Fingolimod dopo un periodo di *washout* di 2 mesi. Sei di loro sono stati quindi trattati con alemtuzumab. Questi dati suggeriscono che i POMS molto attivi probabilmente non rispondono al Fingolimod e devono essere trattati con farmaci immunosoppressori più potenti.

Nel complesso, queste osservazioni suggeriscono che Fingolimod è una terapia efficace e ben tollerata per le POMS.

Cladribina

Non vi sono al momento dati sull'utilizzo di Cladribina nelle POMS.

Natalizumab

A seguito dell'approvazione di Fingolimod, in Italia, Natalizumab è stato approvato per i pazienti POMS di età compresa tra 12 e 17 anni, con SM attiva e in rapida evoluzione che non rispondono a Fingolimod o in presenza di controindicazioni o effetti collaterali persistenti dovuti

a Fingolimod. Finora non è stato condotto alcun RCT su POMS, ma diversi studi osservazionali si sono concentrati sull'efficacia e sulla sicurezza di NTZ in questi pazienti. La più grande coorte di POMS trattati con NTZ comprendeva 101 pazienti, con un'età media all'esordio di 12.9 ± 2.7 anni e un EDSS medio di 2.6. Il 66% era stato precedentemente trattato con farmaci di prima linea. I pazienti sono stati trattati con NTZ per un periodo medio di 34.2 ± 18.3 mesi⁽²²⁾. Rispetto al basale, è stata osservata una significativa riduzione dell'ARR medio (da 2.3 ± 1.3 a 0.1 ± 0.3 , $p < 0.001$) e nuove lesioni che aumentano il Gd (82.8 vs 10.6% , $p < 0.001$) alla fine del *follow-up*. Al momento non vi sono casi di Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva (PML).

I dati di tollerabilità e sicurezza indicano chiaramente che Natalizumab può essere considerato il trattamento di scelta per POMS molto attivi. Sono tuttavia necessari ulteriori dati di sicurezza a lungo termine su una coorte più ampia di pazienti, soprattutto per valutare il rischio di PML.

Terapie Anti-CD20: Rituximab e Ocrelizumab

In una serie di casi, in 14 POMS trattati con Rituximab per un periodo mediano di 23.6 mesi è stata osservata una malattia stabile in 13/14 pazienti (93%) in assenza di eventi avversi severi⁽²³⁾. Si segnala che nel documento di sintesi dell'International *Pediatric MS Study Group*, è stato evidenziato il potenziale beneficio di Rituximab, ma è stata anche sottolineata la necessità di una migliore valutazione del dosaggio ottimale e del profilo di sicurezza ed efficacia^(24,25). Attualmente, non ci sono rapporti pubblicati sull'uso di Ocrelizumab. Un *trial* clinico è attualmente in corso (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04075266>).

Alemtuzumab

È attualmente in corso un RCT di fase III volto a valutare la sicurezza e l'efficacia di alemtuzumab nei pazienti con POMS che hanno fallito almeno due DMD (NCT03368664).

Bibliografia

1. Waldman A, Ghezzi A, Bar-Or A, Mikaeloff Y, Tardieu M, Banwell B. Multiple sclerosis in children: an update on clinical diagnosis, therapeutic strategies, and research. *Lancet Neurol.* 2014;13(9):936-948. doi:10.1016/S1474-4422(14)70093-6;
2. McKay KA, Hillert J, Manouchehrinia A. Long-term disability progression of pediatric-onset multiple sclerosis. *Neurology.* (2019) 92:e2764-73. doi: 10.1212/WNL.0000000000007647;
3. Gorman MP, Healy BC, Polgar-Turcsanyi M, Chitnis T. Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2009;66(1):54-59. doi:10.1001/ARCHNEUROL.2008.505;
4. Krysko KM, Graves JS, Rensel M, Weinstock-Guttman B, Rutatangwa A, Aaen G, et al. Real-world effectiveness of initial disease-modifying therapies in pediatric multiple sclerosis. *Ann Neurol.* (2020) 88:42-55. doi: 10.1002/ana.25737;
5. Schwartz CE, Grover SA, Powell VE, Noguera A, Mah JK, Mar S, et al. Risk factors for non-adherence to disease-modifying therapy in pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler.* (2018) 24:175-85. doi: 10.1177/1352458517695469
6. Krysko KM, Graves J, Rensel M, Weinstock-Guttman B, Aaen G, Benson L, et al. Use of newer disease-modifying therapies in pediatric multiple sclerosis in the US. *Neurology.* (2018) 91:e1778-87. doi: 10.1212/WNL.0000000000006471
7. Tenembaum SN, Segura MJ. Interferon beta-1a treatment in childhood and juvenile-onset multiple sclerosis. *Neurology.* (2006) 67:511-3. doi: 10.1212/01.wnl.0000231137.24467.aa

8. Banwell B, Reder AT, Krupp L, Tenenbaum S, Eraksoy M, Alexey B, et al. Safety and tolerability of interferon beta-1b in pediatric multiple sclerosis. *Neurology*. (2006) 66:472–6. doi: 10.1212/01.wnl.0000198257.52512.1a;
9. Mikaeloff Y, Moreau T, Debouverie M, Pelletier J, Lebrun C, Gout O, et al. Interferon-beta treatment in patients with childhood-onset multiple sclerosis. *J Pediatr*. (2001) 139:443–6. doi: 10.1067/mpd.2001.117004;
10. Ghezzi A, Amato MP, Capobianco M, Gallo P, Marrosu G, Martinelli V, et al. Disease-modifying drugs in childhood-juvenile multiple sclerosis: results of an Italian co-operative study. *Mult Scler*. (2005) 11:420–4. doi: 10.1191/1352458505ms1206oa;
11. Mikaeloff Y, Caridade G, Tardieu M, Suissa S, Society KsgotFN. Effectiveness of early beta interferon on the first attack after confirmed multiple sclerosis: a comparative cohort study. *Eur J Paediatr Neurol*. (2008) 12:205–9. doi: 10.1016/j.ejpn.2007.08.001;
12. Kornek B, Bernert G, Balassy C, Geldner J, Prayer D, Feucht M. Glatiramer acetate treatment in patients with childhood and juvenile onset multiple sclerosis. *Neuropediatrics*. (2003) 34:120–6. doi: 10.1055/s-2003-41274;
13. Ghezzi A, Immunomodulatory Treatment of Early Onset MSG. Immunomodulatory treatment of early onset multiple sclerosis: results of an Italian co-operative study. *Neurol Sci*. (2005) 26 (Suppl. 4):S183–6. doi: 10.1007/s10072-005-0512-8;
14. Pohl D, Rostasy K, Gartner J, Hanefeld F. Treatment of early onset multiple sclerosis with subcutaneous interferon beta-1a. *Neurology*. (2005) 64:888–90. doi: 10.1212/01.WNL.0000153570.33845.6A;
15. Tenenbaum SN, Banwell B, Pohl D, Krupp LB, Boyko A, Meinl M, et al. Subcutaneous interferon Beta-1a in pediatric multiple sclerosis: a retrospective study. *J Child Neurol*. (2013) 28:849–56. doi: 10.1177/0883073813488828
16. Ghezzi A. Therapeutic strategies in childhood multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. (2010) 3:217–28. doi: 10.1177/1756285610371251;
17. Chitnis T, Banwell B, Kappos L, Arnold DL, Gücüyener K, Deiva K, Skripchenko N, Cui LY, Saubadu S, Hu W, Benamor M, Le-Halpere A, Truffinet P, Tardieu M; TERIKIDS Investigators. Safety and efficacy of teriflunomide in paediatric multiple sclerosis (TERIKIDS): a multicentre, double-blind, phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2021 Dec;20(12):1001-1011;
18. Alroughani R, Das R, Penner N, Pultz J, Taylor C, Eraly S. Safety and efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in pediatric patients with relapsing multiple sclerosis (FOCUS). *Pediatr Neurol*. (2018) 83:19–24. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2018.03.007;
19. Alroughani R, Huppke P, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Blaschek A, Valis M, Aaen G, et al. Delayed-release dimethyl fumarate safety and efficacy in pediatric patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Front Neurol*. (2020) 11:606418. doi: 10.3389/fneur.2020.606418
20. Chitnis T, Arnold DL, Banwell B, Bruck W, Ghezzi A, Giovannoni G, et al. Trial of fingolimod vs. interferon beta-1a in pediatric multiple sclerosis. *N Engl J Med*. (2018) 379:1017–27. doi: 10.1056/NEJMoa1800149;
21. Huppke P, Huppke B, Ellenberger D, Rostasy K, Hummel H, Stark W, et al. Therapy of highly active pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler*. (2019) 25:72–80. doi: 10.1177/1352458517732843;
22. Ghezzi A, Moiola L, Pozzilli C, Brescia-Morra V, Gallo P, Grimaldi LM, et al. Natalizumab in the pediatric MS population: results of the Italian registry. *BMC Neurol*. (2015) 15:174. doi: 10.1186/s12883-015-0433-y;
23. Salzer J, Lycke J, Wickstrom R, Naver H, Piehl F, Svenningsson A. Rituximab in paediatric onset multiple sclerosis: a case series. *J Neurol*. (2016) 263:322–6. doi: 10.1007/s00415-015-7979-x;
24. Chitnis T, Tenenbaum S, Banwell B, Krupp L, Pohl D, Rostasy K, et al. Consensus statement: evaluation of new and existing therapeutics for pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler*. (2012) 18:116–27. doi: 10.1177/1352458511430704;
25. Ghezzi A, Banwell B, Bar-Or A, Chitnis T, Dale RC, Gorman M. Rituximab in patients with pediatric multiple sclerosis and other demyelinating disorders of the CNS: practical considerations. *Mult Scler*. (2020). doi: 10.1177/1352458520932798.

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)

COPM-2022-0004 Depositato presso AIFA in data 22/6/2022 - RCP Consultabile tramite link

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

Nel trattamento della SMRR¹

**Clicca qui per
consultare l'RCP**


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/brunstra, 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 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 pre-esistenti. Questi pazienti devono essere seguiti regolarmente durante il trattamento. Convulsioni e/o reazioni anafilattoidi o allergiche sono state riportate raramente. Raramente possono verificarsi reazioni gravi di ipersensibilità (ad es. broncospasmo, anafilassi od orticaria). Se le reazioni sono gravi, bisogna istituire un trattamento appropriato e bisogna sospendere glatiramer acetato. Anticorpi reattivi contro glatiramer acetato sono stati rilevati nel siero di pazienti durante il trattamento cronico giornaliero con glatiramer acetato. I livelli massimi sono stati raggiunti dopo una durata media del trattamento di 3-4 mesi e, successivamente, sono diminuiti e si sono stabilizzati ad un livello leggermente superiore a quello basale. Non vi sono evidenze che facciano ritenere che questi anticorpi reattivi contro glatiramer acetato siano neutralizzanti o che la loro formazione influenzi l'efficacia clinica di glatiramer acetato. In pazienti con danno renale, la funzione renale deve essere monitorata durante il trattamento con glatiramer acetato. Sebbene non vi siano prove di un deposito a livello glomerulare di immunocomplessi nei pazienti, non si può escludere tale possibilità.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Le interazioni fra glatiramer acetato e altri farmaci non sono state valutate formalmente. Non sono disponibili i dati sull'interazione con l'interferone beta. In pazienti trattati con glatiramer acetato che ricevevano una concomitante somministrazione di corticosteroidi è stata osservata un'aumentata incidenza di reazioni nella sede dell'iniezione. Uno studio *in vitro* fa ritenere che glatiramer acetato in circolo si leghi in misura elevata alle proteine plasmatiche, ma che non venga spostato dalla fenitoina o dalla carbamazepina e che non sposti esso stesso la fenitoina o la carbamazepina. Tuttavia, dato che glatiramer acetato ha, teoricamente, la possibilità di alterare la distribuzione delle sostanze legate alle proteine, deve essere accuratamente monitorato l'impiego concomitante di tali medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Gli studi sugli animali non hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). I dati attuali sull'uso di glatiramer 20 mg/ml sulle donne in gravidanza indicano che glatiramer acetato non causa malformazioni o tossicità fetale /neonatale. I dati sull'uso di glatiramer acetato 40 mg/ml sono coerenti con questi risultati. Ad oggi, non sono disponibili dati epidemiologici rilevanti. A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di glatiramer acetato durante la gravidanza a meno che il beneficio per la madre non superi il rischio per il feto.

Allattamento

Non 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%) rispet-

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

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

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

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

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 (sommministrato 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 (PIR, *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 PIR).

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<0,00 01
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<0,00 01
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 (sommministrato giornalmente) e quelle di glatiramer acetato 40 mg/ml (sommministrato 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. Copernyltri 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).

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Il sistema di chiusura del contenitore consiste in una siringa di vetro cilindrica monouso, con un ago inserito. Un tappo di gomma (bromo butile, tipo I) è inserito nel cilindro per la chiusura ed agisce come un pistone durante l'iniezione. Un'asta con funzione di guida è avvitata nel tappo di gomma. L'ago è coperto da una protezione. Il volume della soluzione nella siringa è di 1,0 ml.

3 siringhe preriempite

12 siringhe preriempite

36 (3x12) siringhe preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A.

Via Vittor Pisani, 20 - 20124 Milano - Italia

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 1 ml in vetro

7.2 Data della prima autorizzazione/rinnovo dell'autorizzazione

Data della prima autorizzazione: Giugno 2018

8. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Febbraio 2022

045673023

40 mg/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

12 siringhe preriempite da 1 ml in vetro

Classe di rimborsabilità: A - Nota 65

Regime di fornitura: RR

Prezzo al pubblico: 859.40

