

## Nota 65

<p>Farmaci per la sclerosi multipla:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Glatiramer acetato</li><li>- Interferone <math>\beta</math>-1a</li><li>- Interferone <math>\beta</math>-1b</li><li>- Teriflunomide</li><li>- Dimetilfumarato</li><li>- Peginterferone beta-1a</li></ul>	<p><i>La prescrizione a carico del SSN, da parte di Centri specializzati, Universitari e delle Aziende Sanitarie, secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:</i></p> <p>Per i pazienti con Sclerosi Multipla recidivante-remittente (RRMS) definita secondo i criteri di McDonald rivisti nel 2010 per la diagnosi di sclerosi multipla (Polman 2011):</p> <ul style="list-style-type: none"><li><i>glatiramer acetato</i></li><li><i>interferone <math>\beta</math>-1a ricombinante</i></li><li><i>interferone <math>\beta</math>-1b ricombinante</i></li><li><i>teriflunomide</i></li><li><i>dimetilfumarato</i></li><li><i>peginterferone beta-1a</i></li></ul> <p>Per i pazienti con Sclerosi Multipla secondariamente progressiva con malattia in fase attiva evidenziata da recidive :</p> <ul style="list-style-type: none"><li><i>interferone <math>\beta</math>-1b ricombinante</i></li></ul>
--	---

### Background

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia che colpisce il Sistema Nervoso Centrale (SNC), caratterizzata da un processo infiammatorio, demielinizzazione, gliosi e degenerazione assonale. Sebbene l'eziologia della malattia non sia stata ad oggi completamente chiarita, l'ipotesi più accreditata è che si tratti di una patologia multifattoriale in cui elementi di natura sia genetica che ambientale contribuiscono a innescare una reazione infiammatoria su base autoimmunitaria rivolta contro antigeni del SNC. Essendo la malattia neurologica più frequente nei giovani adulti, la SM rappresenta la causa più comune di disabilità neurologica acquisita in questa fascia di età dopo i traumi.

La SM può variabilmente colpire qualsiasi sistema funzionale neurologico determinando, dal punto di vista clinico, segni e sintomi neurologici variabili, per tipologia, modalità di esordio e per la loro evoluzione temporale (numero di ricadute, rapidità di progressione e accumulo di disabilità). A questa estrema eterogeneità nella presentazione clinica della SM corrisponde una sostanziale variabilità anche a livello neuropatologico, radiologico e prognostico in termini di decorso clinico della malattia e di risposta alla terapia.

Nell'ultima decade sono stati sviluppati nuovi criteri diagnostici internazionali, elaborati da McDonald et al. nel 2001 e sottoposti a due successive revisioni nel 2005 e nel 2010 (Polman et al., *Ann Neurol* 2011). Tali criteri sono in grado di ridurre la latenza diagnostica rispetto ai criteri di Poser et al. del 1983, mantenendo una sufficiente accuratezza. La diagnosi di Sclerosi Multipla si basa sulla dimostrazione, attraverso evidenze anamnestiche, cliniche e strumentali, della presenza di lesioni demielinizzanti del Sistema Nervoso Centrale (SNC) disseminate nello spazio (più sedi lesionali) e nel tempo (due o più episodi di demielinizzazione).

### Criteria di McDonald-Polman (2010)

Presentazione clinica	Dati aggiuntivi necessari per la diagnosi
2 o più attacchi <sup>a</sup> ; evidenza clinica oggettiva di 2 o più lesioni o di una lesione soltanto con anamnesi attendibile di un attacco precedente <sup>b</sup>	Nessuno <sup>c</sup>
2 o più attacchi <sup>a</sup> ; evidenza clinica oggettiva di 1 lesione	Disseminazione spaziale in RMN, dimostrata da : $\geq 1$ lesione in T2 in almeno 2 su 4 regioni tipiche di SM del SNC (periventricolare, juxtacorticale, infratentoriale, del midollo spinale) <sup>d</sup> <i>oppure</i> Attendere un ulteriore attacco clinico <sup>a</sup> che coinvolga un sito differente del SNC
1 attacco <sup>a</sup> ; evidenza clinica oggettiva di 2 o più lesioni	Disseminazione temporale in RMN, dimostrata da : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Presenza contemporanea di lesioni asintomatiche captanti e non-captanti Gd in qualsiasi momento</li> </ul> <i>oppure</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 nuova lesione in T2 e/o lesioni attive in una RM successiva in qualsiasi momento dopo quella del baseline</li> </ul> <i>oppure</i> Attendere un secondo attacco clinico <sup>a</sup>
1 attacco <sup>a</sup> ; evidenza clinica oggettiva di 1 lesione (“clinically isolated syndrome-CIS”)	Disseminazione nello spazio e nel tempo in RM dimostrata da: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Per la disseminazione nello spazio (DIS)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <math>\geq 1</math> lesione in T2 in almeno 2 su 4 regioni tipiche di SM del SNC (periventricolare, juxtacorticale, infratentoriale, del midollo spinale)<sup>d</sup></li> </ul> <i>oppure</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Attendere un secondo attacco clinico<sup>a</sup> che coinvolga un sito differente del SNC</li> </ul> </li> </ul> e <ul style="list-style-type: none"> <li>• Per la disseminazione nel tempo (DIT)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Presenza contemporanea di lesioni asintomatiche captanti e non-captanti Gd in qualsiasi momento</li> </ul> <i>oppure</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 1 nuova lesione in T2 e/o lesioni captanti gadolinio in una RM successiva effettuata in qualsiasi momento dopo quella del baseline da usare come riferimento</li> </ul> <i>oppure</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Attendere un secondo attacco clinico<sup>a</sup>.</li> </ul> </li> </ul>
Progressione insidiosa di sintomi neurologici suggestivi di SM (PPMS)	Progressione di malattia per 1 anno (determinata in modo prospettico o retrospettivo) più 2 su 3 dei seguenti criteri <sup>d</sup> . 1. Evidenza di DIS alla RM cerebrale ( $\geq 1$ lesione in T2 nelle regioni tipiche di SM: periventricolare, juxtacorticale, infratentoriale) 2. Evidenza di DIS nel midollo spinale ( $\geq 2$ lesioni in T2 nel midollo spinale) 3. Liquor positivo (evidenza di bande oligoclonali all'isoelettrofocusing e/o elevato indice IgG)

<sup>a</sup> Un attacco (ricaduta, riacutizzazione) è definito come un evento riferito dal paziente o osservato obiettivamente, tipico di un evento demielinizzante infiammatorio acuto del SNC, attuale o anamnestico, di almeno 24 ore di durata, in assenza di febbre o

infezione. L'evento dovrebbe essere documentato da un esame neurologico contestuale, ma alcuni eventi anamnestici con sintomi ed evoluzione caratteristica per la SM, ma per i quali non ci sono reperti neurologici obiettivi documentati, possono fornire una ragionevole evidenza di un precedente evento demielinizante. Sintomi parossistici riferiti (anamnestici o attuali) dovrebbero tuttavia consistere di episodi multipli che si verificano nell'arco di non meno di 24 ore. Prima di porre una diagnosi definita di SM almeno un attacco deve essere corroborato da reperti all'esame neurologico, dalle risposte dei potenziali evocati visivi in pazienti che riferiscono precedenti disturbi visivi, o da una RMN compatibile con demielinizzazione nell'area del SNC coinvolta nei sintomi neurologici riferiti anamnesticamente.

<sup>b</sup> Una diagnosi clinica basata su reperti clinici obiettivi di 2 attacchi è la più sicura. Una ragionevole evidenza anamnestica di un attacco nel passato in assenza di reperti neurologici documentati obiettivamente, possono includere eventi anamnestici con sintomi e evoluzione caratteristici di un precedente evento demielinizante infiammatorio; tuttavia almeno un attacco deve essere supportato da reperti obiettivi.

<sup>c</sup> Non sono necessari test aggiuntivi. Tuttavia è desiderabile che qualsiasi diagnosi di SM venga fatta con accesso a imaging basato su questi criteri. Se l'imaging o altri test (ad esempio CSF) sono stati effettuati e sono risultati negativi, è necessaria una estrema cautela prima di porre una diagnosi di SM a devono essere prese in considerazione diagnosi alternative. Non devono esserci spiegazioni migliori per la presentazione clinica e deve esserci una evidenza obiettiva a supporto di una diagnosi di SM.

<sup>d</sup> Lesioni captanti gadolinio non sono necessarie; lesioni sintomatiche non vengono prese in considerazione in soggetti con sindromi tronco-encefaliche e del midollo spinale.

*SM = sclerosi multipla; SNC = sistema nervoso centrale; RMN = risonanza magnetica nucleare; DIS = disseminazione nello spazio; DIT = disseminazione nel tempo; PPMS = sclerosi multipla primariamente progressiva; CSF = liquido cerebrospinale; IgG = immunoglobuline G.*

## Evidenze disponibili

La Nota limita la prescrizione a carico del SSN, da parte di Centri specializzati Universitari e delle Aziende Sanitarie, secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, dei farmaci in Nota al loro utilizzo nei pazienti con Sclerosi Multipla diagnosticata secondo i criteri di McDonald rivisti nel 2010 (*Polman et al. Ann Neurol 2011*). Sulla base dell'ultima revisione dei criteri diagnostici di McDonald del 2010, pazienti con un attacco, evidenza clinica obiettiva di una lesione (sindrome clinicamente isolata) ed evidenza clinica o di RMN di disseminazione spaziale e temporale (criteri RMN di disseminazione spaziale: presenza di almeno 1 lesione in T2 in almeno 2 su 4 sedi tipiche per SM quali quella periventricolare, iuxtacorticale, infratentoriale o spinale; criteri RMN di disseminazione temporale: presenza di una qualsiasi nuova lesione in T2 riscontrata in una RMN a distanza di qualsiasi tempo dall'esordio clinico o la presenza simultanea di lesioni asintomatiche potenzianti con gadolinio e non potenzianti) soddisfano i criteri per la diagnosi di sclerosi multipla.

Per i casi di sindrome clinicamente isolata, in assenza di evidenze di disseminazione spaziale e temporale secondo quanto previsto dai criteri di McDonald del 2010 (*Polman et al. Ann Neurol 2011*), viene confermata la non rimborsabilità a carico del SSN anche considerando l'assenza di criteri prognostici certi e i potenziali rischi connessi all'utilizzo dei farmaci nel caso di diagnosi non confermate di SM.

Il trattamento della SM rappresenta uno scenario in rapida e costante evoluzione, con nuove molecole in diverse fasi di sperimentazione e altre in via di valutazione da parte delle Autorità Regolatorie. La scelta del farmaco e del tipo di approccio al trattamento deve essere pertanto affidata ad un neurologo con elevato grado di esperienza specifica ed individualizzata in base alle caratteristiche del singolo paziente. Per quanto riguarda le evidenze disponibili a supporto dell'utilizzo appropriato dei singoli farmaci in Nota si rimanda al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, con particolare riferimento al paragrafo 5.1 che ne descrive le prove di efficacia e al paragrafo 4.4 e 4.8 che ne descrivono la sicurezza clinica.

Per quanto riguarda i farmaci DMT (*disease modifying therapy*) di seconda linea, AIFA ne monitora l'appropriatezza prescrittiva tramite specifici Registri di Monitoraggio o Piani Terapeutici che riportano i criteri di eleggibilità secondo le indicazioni terapeutiche rimborsate da AIFA.

Si rappresenta inoltre che, in Italia, anche i farmaci azatioprina e ciclofosfamide sono prescrivibili e rimborsati dal SSN per la terapia delle malattie autoimmuni a carattere neurologico (inclusa la SM), secondo le modalità previste dalla lista dei farmaci approvati “per uso consolidato” ex L 648/96. In particolare, un recente studio indipendente ha dimostrato che nella sclerosi multipla recidivante remittente il farmaco generico azatioprina ha un’efficacia non-inferiore a quella degli interferoni beta. La prescrizione deve tenere in considerazione anche il differente profilo di effetti collaterali dei due prodotti (*Massacesi L et al. PLoS One. 2014*).

### **Particolari avvertenze**

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

Si rappresenta infine l’importanza della segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l’autorizzazione dei medicinali, al fine di consentire un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio dei medicinali stessi. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare, in conformità con i requisiti nazionali, qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di farmacovigilanza all’indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/modalit%C3%A0-di-segnalazione-delle-sospette-reazioni-avverse-ai-medicinali>.

### **Bibliografia**

- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011;69:292-302.
- Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto - Copaxone® (Glatiramer acetato)
- Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto - Avonex® (Interferone beta-1a)
- Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto - Rebif® (Interferone beta-1a)
- Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto - Betaferon® (Interferone beta-1b)
- Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto - Extavia® (Interferone beta-1b)
- Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto - Aubagio® (teriflunomide)
- Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto - Tecfidera® (dimetilfumarato)
- Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto - Plegridy® (peginterferon beta-1a)
- Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto - Gilenya® (fingolimod)
- Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto - Tysabri® (natalizumab)
- Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto - Lemtrada® (alemtuzumab)
- Massacesi L, Tramacere I, Amoroso S, et al. Azathioprine versus beta interferons for relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre randomized non-inferiority trial. *PLoS One*. 2014 Nov 17;9 (11):e113371.