

D3.3 Definizione di un consenso sulle procedure di trattamento nei pazienti con sclerosi multipla

La SM è una malattia cronica ad alta complessità assistenziale.

I percorsi terapeutici prevedono necessariamente la possibilità di usare e di garantire tutti i farmaci che modificano il decorso della malattia — *disease modifying drugs* (DMD) – da parte di Centri SM autorizzati e dotati di personale e infrastrutture che garantiscano:

- Il corretto riconoscimento dei fattori prognostici nel singolo paziente = identificazione dei pazienti con possibile prognosi negativa
- Il profiling del paziente per fattori di rischio che possono compromettere la sicurezza della terapia = stratificazione del rischio per comorbidità, rischio infettivo ed oncologico
- La pronta identificazione di eventuali effetti collaterali severi farmaco correlati e la tempestiva gestione degli stessi = accurato monitoraggio clinico e strumentale

I DMD hanno come finalità: 1) la soppressione dell'infiammazione del SNC che, nella pratica clinica, si manifesta con la comparsa di nuovi sintomi e/o lesioni attive (nuove lesioni T2 e/o lesioni captanti il Gd) alla RM, 2) la riduzione dei fenomeni neurodegenerativi che determinano perdita di volume (cerebrale e/o midollare) e danno diffuso della sostanza grigia, alla base dell'aumento progressivo della disabilità fisica e cognitiva con perdita di autonomia.

Il trattamento farmacologico della SM a ricadute e remissioni (RR) è stato storicamente condizionato dai primi farmaci immunomodulatori approvati per la malattia, l'interferone beta (IFN β) e il glatiramer acerato (GA), che hanno consolidato un percorso terapeutico "stepwise", ossia la iniziale prescrizione di un farmaco di I linea (più sicuro, ma meno efficace) seguita, eventualmente, dalla "escalation" ad un farmaco di II linea (più efficace, ma meno sicuro) in caso di insuccesso terapeutico. Il razionale di una strategia di "escalation" deriva dai dati di alcuni trials clinici head-to-head che hanno definitivamente dimostrato la superiorità dei trattamenti di II linea rispetto a quelli di I linea.

Con la disponibilità di altri farmaci di I linea (dimetil fumarato e teriflunomide), la strategia di "escalation" rapida è stata spesso sostituita da una strategia di "switch" orizzontale, ossia lo switch tra due farmaci di prima linea, ma aventi differente meccanismo d'azione.

Evidenze della letteratura, tuttavia, non supportano l'efficacia della strategia di "switch" orizzontale. Sebbene ad oggi non esistano dati evidence-based che rispondano specificatamente al quesito "escalation" versus "switch" orizzontale, molti studi real-world hanno confrontato le due strategie e la maggioranza di questi hanno dimostrato la superiorità della strategia di "escalation" sul controllo della malattia in pazienti con insoddisfacente risposta ad un trattamento di prima linea.

Lo switch orizzontale, quindi, dovrebbe essere eseguito solo in casi di intolleranza/eventi avversi.

Bisogna inoltre considerare che l'"escalation", per essere realmente efficace, deve prevedere un monitoraggio proattivo della risposta al trattamento di I linea, al fine di identificare rapidamente i pazienti non rispondenti. Tuttavia non esistono al momento linee-guida o criteri condivisi per definire la risposta al trattamento, per cui il giudizio sull'efficacia della terapia di I linea nel singolo paziente è demandata al neurologo curante.

In casi selezionati, caratterizzati da un decorso particolarmente aggressivo della malattia e che non rispondono anche alle terapie ad alta efficacia, va considerata la possibilità di eseguire un **trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche** (ASCT). In questo caso, la persona con SM va indirizzata ad un centro Ematologico con esperienza nell'ASCT applicato alla SM, informandola dei possibili benefici e i possibili rischi ed effetti collaterali della terapia.

L'approccio terapeutico "stepwise" o "escalation", dovrebbe quindi basarsi sul rapido passaggio ad un farmaco più efficace, evitando di perdere la cosiddetta finestra terapeutica, cioè la fase di malattia in cui la infiammazione prevale sulla neurodegenerazione.

Con l'arrivo di numerosi farmaci di II linea (natalizumab, fingolimod, alemtuzumab, ocrelizumab, cladribina), l'approccio "stepwise" è stato sempre più frequentemente sostituito da un approccio di "induction" o "early intensive treatment", in particolare di fronte a pazienti con fattori prognostici negativi alla diagnosi. Per "induction" si intende una strategia terapeutica basata sulla somministrazione precoce (alla diagnosi di SM) di farmaci di II linea, con l'obiettivo di ottenere una energica, ma transitoria immunoppressione, che spenga l'infiammazione del SNC e riassetti il sistema immunitario. La validità della strategia di "induction" è sostenuta da trials clinici head-to-head condotti su pazienti neo-diagnosticati che hanno dimostrato la superiorità di questo approccio su quello "escalation". Dati real-world supportano l'efficacia sulla prevenzione della progressione della disabilità, anche nel lungo termine, sia di una strategia "induction" sia di un "early intensive treatment" rispetto al classico approccio "stepwise".

L'individuazione dei pazienti con **prognosi più sfavorevole** fin dall'esordio della malattia costituisce un passaggio fondamentale nella definizione di un corretto percorso terapeutico. Le variabili cliniche e strumentali che vengono utilizzati a tal fine sono:

Variabili demografiche: età e sesso.

Variabili cliniche: caratteristiche della presentazione clinica (multifocale più sfavorevole che monofocale), sistemi funzionali interessati (midollare, piramidale, cerebellare, sfinterico a prognosi più sfavorevole), risoluzione completa (prognosi favorevole) o incompleta (prognosi sfavorevole).

Variabili di RM:

- volume e numero delle lesioni iperintense sulle sequenze pesate in T2 non esclusivamente legate ai sintomi in atto o precedentemente presentati dal paziente
- localizzazione delle lesioni in sedi strategiche del SNC (e.g., tronco encefalico e midollo spinale),
- presenza di atrofia cerebrale e del midollo spinale,
- numero delle lesioni corticali.

Variabili laboratoristiche: presenza o meno di bande oligoclonali.

Da quanto suddetto, appare quindi obsoleta la Nota 65 con la quale l'AIFA ha classificato i farmaci per la SM in I e II linea, essenzialmente basata sulle ricadute cliniche nei due anni precedenti e nella presenza di 9 lesioni della sostanza bianca o lesioni attive (gadolinio positive), quindi su criteri diagnostici superati da decenni. Nella definizione di farmaci di I e II linea ha anche pesato l'iniziale poca esperienza e la mancata conoscenza del profilo di sicurezza a lungo termine dei farmaci approvati. Attualmente, sulla base dei dati degli studi estensione dei trials registrativi e degli studi osservazionali, con diversi anni di utilizzo di questi farmaci nella real-life e con la messa a punto di protocolli condivisi di monitoraggio

dell'efficacia e della sicurezza, la bilancia rischio/beneficio relativa al loro utilizzo precoce è decisamente spostata verso il beneficio. Riteniamo quindi sia arrivato il momento di superare le limitazioni prescrittive dettate dalla Nota 65 e la classificazione dei farmaci per la SM in I e II linea, per adottare una modalità di utilizzo di tali farmaci ispirata ai fattori prognostici presenti nel singolo paziente.

La personalizzazione del trattamento è la base della medicina moderna ed essenzialmente consiste nella possibilità di scegliere, per il paziente con SM, la terapia ottimale al fine di ridurre il rischio di progressione clinica e di accumulo di disabilità.

Nell'ottica della personalizzazione del trattamento, la scelta tra i farmaci attualmente disponibili di efficacia da moderata a elevata (interferone beta-1b, interferone beta-1a, interferone beta-1a in forma pegilata, glatiramer acetato o glatiramoidi, teriflunomide, dimetilfumarato, cladribina, fingolimod, natalizumab, ocrelizumab e alemtuzumab) superando il concetto di I e II linea, dipenderà dai seguenti fattori da discutere con la persona con SM:

- Caratteristiche, preferenze e aspettative della persona con SM
- Desiderio di maternità o paternità
- Eventuali comorbidità
- Gravità della malattia e sua attività
- Profilo di sicurezza del farmaco
- Accessibilità e disponibilità del farmaco