

Linee guida terapeutiche / **10**

Farmaci per la cura della sclerosi multipla

*con particolare riferimento a
dimetilfumarato, teriflunomide,
alemtuzumab*



Dicembre 2015

per le raccomandazioni che
riguardano teriflunomide e dimetilfumarato
vedi Det. 9757 del 22/06/2018

**A cura del Gruppo Multidisciplinare sui Farmaci Neurologici
Regione Emilia-Romagna**

**Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali e per l'Integrazione
Servizio Assistenza Territoriale - Area Farmaco**

Gruppo di lavoro multidisciplinare sui Farmaci Neurologici

Alberghini L. (AUSL di Bologna)
Balma A. (AISM)
Brianti R. (AOSP di Parma)
Caniatti L.M. (AOSP di Ferrara)
Faccani G. (AUSL di Imola, Commissione Regionale del Farmaco - Regione Emilia-Romagna)
Fabbri G. (AUSL di Bologna)
Ferro S. (Servizio Assistenza Ospedaliera- Regione Emilia-Romagna)
Granella F. (AOSP di Parma)
Malagù S. (AUSL Romagna)
Montanari E. (AUSL di Parma)
Motti L. (AOSP di Reggio Emilia)
Neri W. (AUSL Romagna)
Sola P. (AUSL di Modena)
Solfrini V. (AUSL di Modena)
Stecchi S. (AUSL di Bologna)
Tomesani A. (AUSL di Bologna)

Metodologia e coordinamento

Nonino F., Marata A.M., Biagi C., Giroladini R., Magnano L., Pasi E., Sapigni E. (Servizio Assistenza Territoriale, Area Farmaci e Dispositivi medici - Regione Emilia-Romagna)

Gli indicatori di monitoraggio prescrittivo sono stati definiti in collaborazione con Aurora Puccini e Ilaria Mazzetti (Servizio Assistenza Territoriale, Area Farmaci e Dispositivi medici - Regione Emilia-Romagna).

Linee guida terapeutiche n. 10 - Dicembre 2015

© Regione Emilia-Romagna 2015

Tutti i diritti riservati. La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo documento sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali.

Il presente documento è stato commissionato dalla Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali e per l'Integrazione della Regione Emilia Romagna coerentemente con le strategie definite dalla Commissione Terapeutica Regionale e realizzato da un Gruppo di lavoro multidisciplinare col supporto metodologico dell'Area Farmaco e Dispositivi Medici del Servizio Assistenza Territoriale.

Il presente documento va citato come: Gruppo Multidisciplinare sui Farmaci Neurologici Regione Emilia-Romagna. Farmaci per la cura della sclerosi multipla. Linee guida terapeutiche n. 10 - Direzione generale Sanità e Politiche Sociali e per l'Integrazione - Regione Emilia-Romagna, Dicembre 2015

I contenuti del documento sono aggiornati a: **settembre 2015**

Prossimo aggiornamento previsto: **giugno 2016** (o prima di tale data qualora importanti evidenze disponibili, anche relative a molecole di nuova introduzione sul mercato, lo rendessero necessario)

Sintesi operativa

Scopo del presente documento è di puntualizzare il ruolo dei nuovi farmaci disponibili per il trattamento della sclerosi multipla recidivante-remittente (SM RR): dimetilfumarato, teriflunomide e alemtuzumab in rapporto agli altri trattamenti con uso consolidato, definendone gli usi appropriati secondo le evidenze disponibili e tenendo conto delle opportunità terapeutiche anche in rapporto ad una variabilità regionale attraverso raccomandazioni basate sulle evidenze e i relativi indicatori di monitoraggio. Sono stati inoltre riesaminati i contenuti e la struttura del piano terapeutico regionale utilizzato per la prescrizione dei farmaci per la SMRR.

Il documento non considera gli aspetti diagnostici della SM RR, il ruolo in terapia di farmaci sintomatici, dei farmaci per il trattamento delle singole ricadute o di trattamenti non farmacologici.

Le raccomandazioni sono rivolte a tutti i professionisti sanitari della Regione Emilia Romagna che prescrivono farmaci per la SM e sono state prodotte da un gruppo di lavoro multidisciplinare (GdL), composto da rappresentanti delle figure cliniche coinvolte nel percorso di cura della SM e delle persone affette da SM.

Il GdL ha seguito il metodo GRADE, definendo a priori (attraverso discussione informale) una serie di quesiti le cui risposte sono costituite dalle raccomandazioni, in relazione a un elenco di esiti (outcome) la cui importanza relativa è stata definita mediante votazione.

Indice

Sintesi delle raccomandazioni

Introduzione

Metodo

Quesito 1

Quale è il ruolo di **teriflunomide** e **dimetilfumarato** nei pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente?

Quesito 2

Esistono i presupposti per uno **“switch” tra teriflunomide e dimetilfumarato** e viceversa?

Quesito 3

Quale è il ruolo di **alemtuzumab** nei pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente?

Bibliografia

Allegato 1. Criteri diagnostici di McDonald aggiornati al 2011 per la sclerosi multipla

Allegato 2. Dimetilfumarato, teriflunomide, alemtuzumab: indicazioni registrate

Allegato 3. Metodologia

Sintesi delle raccomandazioni

Raccomandazione - Teriflunomide e Dimetilfumarato

**Negativa
debole**

Nei pazienti con SM RR teriflunomide e dimetil-fumarato dovrebbero essere utilizzati esclusivamente negli scenari seguenti:

1 - Pazienti neo-diagnosticati non precedentemente trattati ("ex-novo") che presentano controindicazioni a interferone beta (IFN) / glatiramer acetato (GA) o che, dopo essere stati adeguatamente informati sui dati di efficacia e sicurezza, non accettano terapie iniettive.

2 - Pazienti già in trattamento con IFN/GA, qualora:

- Il trattamento già in corso con IFN o GA non sia più tollerato per comparsa di eventi avversi rilevanti locali o sistemici,

oppure

- IFN e GA si siano dimostrati inefficaci

Raccomandazione formulata sulla base di:

★☆☆☆☆ **evidenze considerate di qualità molto bassa**



bilancio benefici/rischi incerto

Raccomandazione - Alemtuzumab in pazienti con SM RR "ex-novo"

**Negativa
forte**

Nei pazienti con SM RR "ex-novo", cioè non precedentemente trattati, alemtuzumab non deve essere utilizzato.

Raccomandazione formulata sulla base di:

★☆☆☆☆ **evidenze considerate di qualità molto bassa**



bilancio benefici/rischi sfavorevole

Raccomandazione - Alemtuzumab in pazienti con SM già sottoposti a terapie modificanti il decorso della malattia (DMD) di prima e seconda linea

**Positiva
debole**

Alemtuzumab potrebbe essere utilizzato in pazienti con SM già sottoposti a trattamenti con DMD se:

- affetti da una forma maligna di SM
- almeno un farmaco di prima e uno di seconda linea si sono dimostrati inefficaci o non tollerati.

Raccomandazione formulata sulla base di:

★★★☆☆ **evidenze considerate di qualità bassa**



bilancio benefici/rischi favorevole

Legenda

(per la spiegazione dei termini vedi Allegato 2 pag. 27)

Qualità delle evidenze:

Alta ★★★★★ bassa ★★★☆☆
Moderata ★★★★☆ Molto bassa ★☆☆☆☆

Valutazione benefici/rischi:

😊 favorevole
😐 incerto
😞 sfavorevole

Introduzione

La sclerosi multipla (SM) è una malattia infiammatoria cronica del sistema nervoso centrale caratterizzata da lesioni a livello della sostanza bianca del cervello e del midollo spinale, di natura probabilmente autoimmune. La SM colpisce nella maggior parte dei casi giovani adulti, soprattutto donne (70% circa), nel pieno delle potenzialità lavorative, affettive e sociali; l'esordio infatti avviene generalmente tra i 20 e i 40 anni (3-5% dei casi esordiscono prima dei 16 anni).

La prevalenza della SM è compresa tra 40 e 70 casi per 100.000 abitanti. L'incidenza mostra una tendenza all'aumento negli ultimi decenni (da 2,4-3,9 per 100.000 abitanti nel periodo 1990-1993 a 4,2 per 100.000 abitanti nel 1995-1999), con una notevole variabilità inter-regionale (è significativamente più alta in Sardegna con un tasso registrato nel 1993-1997 di 6,8 per 100.000 abitanti).

Gli studi epidemiologici condotti in Emilia-Romagna in provincia di Ferrara mostrano una prevalenza pari a 120 casi per 100.000 abitanti (164,26 per le donne e 73,59 per gli uomini), ed una incidenza annuale pari a 4,35 nuovi casi per 100.000 abitanti (5,91 per le donne e 2,63 per gli uomini). In base a questi dati, considerando che la popolazione dell'Emilia-Romagna è di circa 4 milioni di abitanti, è possibile stimare circa 4.000-5.000 casi di SM sull'intero territorio regionale. (Granieri 1996, Granieri 2007)

Clinicamente la SM si caratterizza per il ripetersi nel tempo di deficit neurologici mono- o multifocali con caratteristiche e topografia variabili, dato che le sedi delle lesioni possono riguardare una qualsiasi regione del sistema nervoso centrale.

Tra i sintomi d'esordio più frequenti vi sono turbe sensitive (parestesie/disestesie, ipo-anestesia, dolore), neurite ottica retrobulbare unilaterale, diplopia (oftalmoplegia internucleare), deficit della forza elementare (debolezza, pesantezza, rigidità di uno o più arti), turbe dell'equilibrio, disturbi urogenitali. La sintomatologia tipicamente peggiora all'aumentare della temperatura corporea (sintomo di Uhthoff).

La forma più comune di SM è quella recidivante-remittente (SMRR), caratterizzata da deficit focali che regrediscono spontaneamente e completamente nell'arco di qualche settimana, intervallati da periodi di remissione di durata variabile. Nel tempo le ricadute tendono a divenire più ravvicinate e più prolungate, con un recupero funzionale incompleto tra una ricaduta e la successiva.

Solitamente nell'arco di alcuni anni la malattia tende a divenire "secondariamente progressiva", con remissioni sempre più brevi e un progressivo accumulo della disabilità che limita sempre di più l'autonomia funzionale del malato. L'estrema variabilità del quadro clinico non consente tuttavia di prevedere le ripercussioni a lungo termine della malattia sull'autonomia e sulla qualità di vita delle persone malate.

Alla risonanza magnetica (RM) le lesioni assumono un aspetto caratteristico per la morfologia e la sede, tanto che questi due elementi sono di grande importanza per la diagnosi. Morfologicamente le aree di demielinizzazione appaiono come zone ovalari ben delimitate, iperintense nelle acquisizioni a TR lungo; le lesioni più recenti e attive sono ipointense nelle acquisizioni in T1 e presentano enhancement dopo somministrazione di gadolinio (segno suggestivo di alterazione della barriera emato-encefalica associato al processo infiammatorio).

Le sedi tipiche delle lesioni sono a livello della sostanza bianca dell'encefalo (periventricolari o paracorticali) o del midollo cervicale.

I criteri diagnostici per la SM includono elementi clinici e strumentali volti a dimostrare la disseminazione delle lesioni nello spazio e nel tempo, escludendo diagnosi alternative. Gli esami strumentali comunemente utilizzati comprendono la RMN e la ricerca di bande oligoclonali (o di elevato indice IGg) nel liquor cefalo-rachidiano mediante isoelettrofocusing.

Nella pratica clinica vengono comunemente utilizzati i criteri aggiornati di McDonald (allegato 1, pag. 20) (Polman 2011).

La classificazione delle diverse forme di SM è controversa. Le categorie diagnostiche attualmente condivise sulla base dei dati di letteratura sono le seguenti:

Quadri clinico-radiologici con probabilità di conversione a SM:

a) **Sindrome Radiologicamente Isolata (RIS):** riscontro occasionale, in paziente asintomatico, di lesioni infiammatorie del sistema nervoso centrale alla RM cerebrale, che rispettano i criteri di disseminazione spaziale (Barkhof 1997, Tintoré 2000)

b) **Sindrome Clinicamente Isolata (CIS):** episodio clinico isolato caratterizzato da un disturbo neurologico acuto o subacuto suggestivo di demielinizzazione in assenza di criteri sufficienti

per diagnosi di SM.

Classificazione della Sclerosi Multipla definita in base al decorso

a) Recidivante-remittente (RR): forma a ricadute seguite da completa o parziale remissione più frequente nelle fasi precoci e nei primi anni di malattia

b) Secondariamente progressiva (SP): frequente evoluzione secondaria della forma a ricadute (circa nel 50% dei casi), caratterizzata da lenta progressione della disabilità in assenza di recidive.

c) Primariamente progressiva (PP): decorso progressivo in assenza di ricadute sin dall'esordio.

d) Progressivo con sovrapposte ricadute (RP): decorso in cui una lenta progressione è aggravata da episodi clinici acuti (ricadute) non recuperati completamente.

e) SM "maligna": raramente la SM RR può assumere un decorso particolarmente aggressivo e rapidamente progressivo con ricadute di elevata gravità, molto frequenti (≥ 4 anno) e non responsive agli steroidi; recupero incompleto tra una ricaduta e l'altra; comparsa entro 5 anni di una grave disabilità (punteggio EDSS (Expanded Disability Status Scale di Kurtzke) ≥ 6) e in alcuni casi decesso entro 18 mesi dall'esordio della fase aggressiva. Per queste forme viene convenzionalmente utilizzato il termine "maligna", definito attraverso un consenso tra esperti e non da criteri diagnostici specifici, al quale non corrisponde un fenotipo di SM RR, ma una modalità evolutiva particolarmente grave (Lublin 1996, Lublin 2014, Fagius 2009).

Non esistono studi epidemiologici che consentano una previsione di incidenza delle forme maligne di SM RR come precedentemente definite. Sulla base delle limitate casistiche disponibili è ragionevole supporre una incidenza annuale di circa 0,3 - 0,4 /100.000, che in numeri assoluti nella nostra Regione si tradurrebbero in 13-15 casi all'anno (Gholipour 2011).

Terapia farmacologica della sclerosi multipla

Tra le strategie terapeutiche per la SM si distinguono terapie sintomatiche, mirate ad alleviare specifici sintomi della malattia (ad esempio spasticità, disturbi sfinterici, labilità emotiva), terapie volte ad accelerare la risoluzione dei deficit nelle singole ricadute (steroidi) e terapie basate su farmaci che modificano il decorso della malattia (Disease Modifying Drugs, o DMD). I DMD hanno

il principale obiettivo di prevenire o ritardare il più possibile la progressione della SM e la comparsa di ricadute, di prevenire o rallentare lo sviluppo di nuove lesioni del tessuto nervoso e, quindi, di modificare la storia naturale della malattia.

Pur essendosi dimostrati efficaci nel ridurre il tasso di ricadute e nel migliorare alcuni parametri strumentali di attività di malattia, purtroppo ad oggi nessun DMD si è dimostrato efficace nel ritardare l'inizio della fase progressiva, né di avere un impatto significativamente favorevole sull'accumulo della disabilità neurologica nel tempo. Interferone beta 1a (IFN) e glatiramer acetato (GA) rappresentano il primo approccio terapeutico con DMD nella SM RR, e vengono quindi definiti come farmaci di "prima linea". In seconda istanza, dopo il fallimento di terapie di prima linea, sono disponibili farmaci DMD di "seconda linea", dotati di azione immunomodulante o immunosoppressiva: fingolimod, natalizumab e mitoxantrone. Altri trattamenti che, pur non disponendo di studi controllati, rientrano da tempo nella pratica clinica sono: ciclofosfamide, azatioprina e, più raramente, methotrexato; in alcuni casi molto selezionati vengono utilizzate immunoglobuline umane endovena ad alte dosi e plasmaferesi.

Il contesto prescrittivo

I farmaci DMD per il trattamento della SM attualmente presenti in Prontuario Terapeutico Regionale sono: *

- Alemtuzumab
- Dimetilfumarato
- Interferone Beta 1a
- Interferone Beta 1b
- Glatiramer acetato
- Fingolimod
- Natalizumab
- Mitoxantrone
- Teriflunomide

Ai fini della rimborsabilità interferone beta (1a e 1b), glatiramer acetato, fingolimod e natalizumab devono essere prescritti da parte dei Centri individuati dalla Regione Emilia-Romagna alle condizioni definite dalla Nota AIFA 65 o - natalizumab e fingolimod - dal Registro web based AIFA che definisce i criteri di eleggibilità al trattamento, ovvero nelle seguenti casistiche:

- *interferone beta (1a e 1b), glatiramer acetato*: pazienti con SM RR e punteggio di invalidi-

* **Nota:** Nel corso del 2015 sono stati inseriti in PTR: dimetilfumarato, teriflunomide (13/07/2015) e alemtuzumab (28/10/2015).

tà da 1 a 5,5 all'EDSS di Kurtzke;

- *interferone beta 1b*: pazienti con SM secondariamente progressiva (SM SP) e punteggio di invalidità da 3 a 6,5 all'EDSS e almeno 2 ricadute o 1 punto di incremento all'EDSS nei 2 anni precedenti;
- *natalizumab*: come monoterapia disease-modifying nella sclerosi multipla recidivante remittente ad elevata attività nei seguenti gruppi di pazienti:

◇ pazienti adulti di età uguale o superiore a 18 anni con un'elevata attività della malattia nonostante la terapia con interferone-beta o glatiramer acetato. Tali pazienti sono definiti come pazienti che hanno fallito nella risposta ad un ciclo terapeutico completo ed adeguato (di solito, almeno un anno di trattamento) con un interferone beta o glatiramer acetato. I pazienti devono avere avuto almeno 1 recidiva nell'anno precedente mentre erano in terapia e devono presentare almeno 9 lesioni iperintense in T2 alla risonanza magnetica (RM) cerebrale o almeno 1 lesione captante Gadolinio. Un paziente non-responder può anche essere definito come un paziente che presenta, rispetto all'anno precedente, un tasso di recidive invariato o aumentato o che presenta recidive gravi.

oppure

◇ pazienti adulti di età pari o superiore ai 18 anni con sclerosi multipla recidivante remittente grave ad evoluzione rapida, definita da due o più recidive disabilitanti in un anno e con 1 o più lesioni captanti Gadolinio alla RM cerebrale o un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM effettuata di recente. Per questa stessa indicazione, in virtù dell'inserimento 648/96, è ammesso l'utilizzo di natalizumab negli adolescenti di età compresa fra i 12 ed i 18 anni.

- *fingolimod*: in monoterapia, come farmaco modificante la malattia, nella sclerosi multipla recidivante remittente ad elevata attività nei seguenti gruppi di pazienti adulti:

- pazienti con un'elevata attività di malattia nonostante il trattamento con almeno una terapia disease modifying. Questi pazienti possono essere definiti come coloro che non hanno risposto ad un ciclo terapeutico completo ed adeguato (normalmente almeno un anno di trattamento) con almeno una terapia disease modifying. I pazienti devono avere avuto almeno 1 recidiva nell'anno precedente mentre erano in terapia, e presentare almeno 9 lesioni iperintense in T2 alla RM cerebrale o almeno 1 lesione captante gadolinio. Un paziente non responder può anche essere definito come un paziente che presenta, rispetto all'anno precedente, un tasso di recidive invariato o aumentato o che presenta recidive gravi.

oppure

- pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente grave ad evoluzione rapida, definita da due o più recidive disabilitanti in un anno, e con 1 o più lesioni captanti gadolinio alla RM cerebrale o con un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM recentemente effettuata.

Mitoxantrone non è ricompreso nella Nota 65 ed è indicato "nei pazienti ambulatoriali (non ancora costretti alla sedia a rotelle) affetti da sclerosi multipla progressiva cronica secondaria con o senza attacchi intermittenti che siano in una fase attiva della malattia, definita da due attacchi o da un peggioramento EDSS di almeno un punto in 18 mesi".

Metodo

Le raccomandazioni sono state prodotte, secondo il metodo GRADE (Atkins 2004), a partire dalla condivisione in seno al Gruppo di Lavoro multidisciplinare per i Farmaci Neurologici (GdL) di alcune problematiche rilevanti, espresse in forma di quesiti, riguardo alle scelte terapeutiche nei pazienti con SM.

Nel formulare le raccomandazioni il GdL ha tenuto in considerazione una serie di esiti clinici (outcome) rilevanti per le persone affette da SM RR. Da un elenco di outcome potenzialmente rilevanti, il GdL ha formalmente selezionato, attraverso votazione, quelli definiti come "critici" (cioè indispensabili per giudicare la rilevanza di un intervento sanitario), rispetto ai quali valutare efficacia e sicurezza dei farmaci considerati.

Sono state individuate due serie di outcome: una relativa ai potenziali benefici e una relativa ai potenziali rischi della terapia della SM RR con dimetilfumarato, teriflunomide o alemtuzumab.

Poiché le persone con SM candidabili ai farmaci di prima linea (in questo caso dimetilfumarato e teriflunomide) che normalmente presentano minore gravità clinica rispetto a chi è candidabile a farmaci di seconda linea (in questo caso alemtuzumab), e poiché lo stesso outcome di efficacia potrebbe avere una importanza relativa diversa a seconda dello stadio di malattia considerato, il GdL ha ritenuto opportuno valutare separatamente queste due situazioni, producendo due serie di outcome di beneficio, con relativi punteggi, per dimetilfumarato o teriflunomide e per alemtuzumab.

Analogamente, sono state prodotte tre diverse serie di outcome di rischio: una per ciascun farmaco, considerando che gli eventi avversi sono farmaco-specifici.

Gli outcome con punteggio medio complessivo compreso tra 7 e 9 sono stati definiti "critici"; quelli con punteggio medio tra 4 e 6 "importanti ma non critici"; quelli con punteggio medio minore di 4 "non importanti" e quindi non considerati ulteriormente. Nelle tabelle 1 e 2 sono riportati i risultati delle votazioni relative agli outcome "critici" di beneficio e di rischio (i risultati completi delle votazioni sono disponibili a richiesta).

Per ciascuna raccomandazione sono stati messi a punto indicatori che consentiranno di monitorare nel tempo la prescrizione dei farmaci oggetto delle raccomandazioni nella Regione Emilia-Romagna. La rilevazione degli indicatori verrà effettuata a partire dalla approvazione e diffusio-

ne del presente documento presso le Aziende Sanitarie della Regione Emilia-Romagna.

Le raccomandazioni contenute in questo documento sono state formulate a partire dai quesiti elencati precedentemente, analizzando le prove

Tabella 1. Outcome di beneficio (clinici e neuroradiologici) in persone con SM RR candidabili a terapie di prima e di seconda linea giudicati "critici" attraverso votazione da parte del GdL.

Outcome (Dimetilfumarato, Teriflunomide)	Voto medio
Frequenza annualizzata delle ricadute	8
Abbandono della terapia per mancanza/esaurimento di efficacia	8
Aderenza alla terapia (tasso di pazienti che concludono il trattamento assegnato)	8
Progressione della disabilità (percentuale di pazienti che mostrano progressione della disabilità)	7
Qualità della vita	7
Frequenza delle ricadute (percentuale di pazienti che mostrano una ricaduta)	7
Autonomia funzionale (ADL, IADL)	7
Outcome di neuroimaging	
Numero di nuove lesioni nelle immagini RMN T2-pesate	7
Numero totale di lesioni con enhancement dopo somministrazione di gadolinio nelle immagini T1-pesate (Numero di lesioni attive)	7
Outcome (Alemtuzumab)	Voto medio
Frequenza annualizzata delle ricadute	7
Frequenza delle ricadute: percentuale di pazienti che mostrano una ricaduta	7
Autonomia funzionale (ADL, IADL)	7
Progressione della disabilità (percentuale di pazienti che mostrano progressione della disabilità)	7
Qualità della vita	7
Outcome di neuroimaging	
Numero di nuove lesioni nelle immagini RMN T2-pesate	8
Numero totale di lesioni con enhancement dopo somministrazione di gadolinio nelle immagini T1-pesate (Numero di lesioni attive)	7
Numero totale di lesioni iperintense nelle immagini T2-pesate	7

Tabella 2. Outcome di rischio in persone con SM RR candidabili a terapie di prima e di seconda linea giudicati "critici" attraverso votazione da parte del GdL.

Outcome (Dimetilfumarato)	Voto medio
Numero di pazienti che abbandonano lo studio a causa di eventi avversi (sintomi gastrointestinali)	8
Mortalità associata a eventi avversi	8
Infezioni	8
Insufficienza epatica	7
Insufficienza renale	7
PML	7
Leucopenia	7
Outcome (Teriflunomide)	Voto medio
Malformazioni fetali	8
Insufficienza epatica	8
Mortalità associata a eventi avversi	8
Infertilità femminile	8
Aumento delle transaminasi ≥ 4 volte oltre i valori normali	8
Numero di pazienti che abbandonano lo studio a causa di eventi avversi (sintomi gastrointestinali)	8
PML	7
Outcome (Alemtuzumab)	Voto medio
Mortalità associata a eventi avversi	9
Numero di pazienti che abbandonano lo studio a causa di eventi avversi	8
Malattie autoimmuni (inclusa tiroidite)	8
Infezioni	8
Linfomi	7
PML	7

scientifiche disponibili relativamente a ciascuno degli outcome di beneficio e di danno riportati in tabella 1 e 2.

L'analisi qualitativa e la sintesi dei risultati della letteratura sui farmaci considerati nel presente documento sono state realizzate seguendo il metodo GRADE, e riportate in un inserto consultabile on-line sul Portale del Servizio Sanitario regionale dell'Emilia-Romagna (<http://www.saluter.it/documentazione/ptr>).

Per maggiori dettagli sulla metodologia seguita, vedi allegato 3 a pag. 22.

Indicatori

Nel processo di produzione degli indicatori il GdL ha concordato le seguenti strategie:

- gli indicatori prescrittivi verranno rilevati a partire dal momento di implementazione delle raccomandazioni contenute nel presente documento, ignorando la prescrizione iniziata precedentemente;
- poiché le raccomandazioni sono state formulate tenendo conto della gravità di malattia dei pazienti (che condiziona la scelta del farmaco da utilizzare) si è deciso di individuare un indicatore "proxy" dei pazienti con SM RR che non hanno ancora assunto alcun trattamento con DMD (cosiddetti pazienti "ex-novo"), che normalmente presentano minore gravità clinica rispetto a chi è candidabile a farmaci di seconda linea, e un secondo indicatore "proxy" dei pazienti con maggiore gravità, che spesso hanno già effettuato terapie con DMD:
 - **proxy di pazienti "ex-novo"**: coloro che non assumono farmaci per la SM di 1° linea (classe ATC: L03AB07 IFN beta 1a, L03AB08 - IFN beta 1b, L03AX13 - glatiramer, L04AA31 - teriflunomide, N07XX09 - dimetilfumarato) nei 2 anni precedenti a quello in cui avviene la rilevazione, o "anno indice"
 - **proxy di pazienti già in terapia con IFN/GA**: coloro che nei 2 anni precedenti a quello in cui avviene la rilevazione, o "anno indice" hanno almeno una prescrizione di questi farmaci (classe ATC: L03AB07 IFN beta 1a, L03AB08 - IFN beta 1b, L03AX13 - glatiramer).
- la popolazione su cui verrà monitorata la prescrizione è costituita dagli assistiti in carico alle ASL, e non dai residenti.

Quesito 1

Quale è il ruolo di **teriflunomide** e **dimetilfumarato** nei pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente?

Raccomandazione – Teriflunomide–Dimetilfumarato

Nell'ambito dei trattamenti di I linea per la SM RR, il gruppo di lavoro considera Interferon beta (IFN beta), glatiramer acetato (GA), teriflunomide (TFM) e dimetilfumarato (DMF), come farmaci di riferimento. Ritiene, però, che IFN beta e GA ad oggi presentino i maggiori dati di efficacia e sicurezza sul lungo termine.

Negativa debole

Nei pazienti con SM RR teriflunomide e dimetil-fumarato dovrebbero essere utilizzati esclusivamente negli scenari seguenti:

1 - Pazienti neo-diagnosticati non precedentemente trattati ("ex-novo") che presentano controindicazioni a interferone beta (IFN) / glatiramer acetato (GA) o che, dopo essere stati adeguatamente informati sui dati di efficacia e sicurezza, non accettano terapie iniettive.

2 - Pazienti già in trattamento con IFN/GA, qualora:

- Il trattamento già in corso con IFN o GA non sia più tollerato per comparsa di eventi avversi rilevanti locali o sistemici,

oppure

- IFN e GA si siano dimostrati inefficaci

Raccomandazione formulata sulla base di:



evidenze considerate di qualità molto bassa



bilancio benefici/rischi incerto *

* Riguardo a TFM, su 12 votanti 7 hanno espresso un giudizio "incerto", 2 "sfavorevole" e 3 "favorevole".

Attualmente sono disponibili quattro farmaci per il trattamento della SM RR in una fase clinica di gravità contenuta, cioè con un punteggio di invalidità da 1 a 5,5 alla EDSS, chiamati comunemente "farmaci di prima linea": interferon beta (IFN), glatiramer acetato (GA), teriflunomide (TFM) e dimetilfumarato (DMF). Tra questi, IFN beta e GA sono quelli da più lungo tempo disponibili e che presentano ad oggi i maggiori dati di efficacia e sicurezza sul lungo termine.

Dimetilfumarato (estere metilico dell'acido fumarico) e teriflunomide sono DMD il cui meccanismo nella terapia della SM RR non è ancora completamente chiaro. Negli studi preclinici e clinici entrambi i farmaci hanno dimostrato proprietà anti-infiammatorie e immunomodulatorie.

Dimetilfumarato produce una riduzione dell'attivazione delle cellule del sistema immunitario e del rilascio di citochine pro-infiammatorie in risposta agli stimoli infiammatori.

Teriflunomide riduce la proliferazione delle cellule linfocitarie attraverso un meccanismo di inibizione enzimatica.

Negli studi clinici di fase 3 entrambi i farmaci hanno mostrato di produrre un calo della conta dei linfociti.

Nella discussione che segue vengono riportati solamente i risultati principali degli studi; per una analisi puntuale delle stime si rimanda alle tabelle GRADE consultabili on-line (<http://salute.regione.emilia-romagna.it/documentazione/ptr>).

Su **dimetilfumarato (DMF)** sono stati reperiti ed esaminati dal GdL due RCT di fase 3: lo studio DEFINE (DEFINE 2012) e lo studio CONFIRM (CONFIRM 2012).

Nello studio **DEFINE** 1.237 pazienti con SM RR (punteggio EDSS compreso tra 0 e 5,0 e segni di attività di malattia) sono stati randomizzati a ricevere placebo o DMF alle dosi di 240 mg due o tre volte al dì. L'outcome primario era il tasso di pazienti con una ricaduta entro 2 anni. Tra gli outcome secondari, quelli che il GdL aveva votato come "critici" sono il tasso annualizzato di ricadute (TAR), il numero di lesioni attive alla RMN, e il numero di nuove lesioni nelle immagini T2-pesate. Entrambi i dosaggi di DMF si sono dimostrati più efficaci del placebo relativamente allo outcome primario, con stime simili tra i due dosaggi. Il TAR (outcome definito come "critico" da parte del GdL, ma tra quelli secondari secondo il

protocollo dello studio) era pari, rispettivamente, a 0.17, 0.19 e 0.36 tra i pazienti con 2 o 3 somministrazioni/die e con il placebo. La differenza relativa (espressa come "rate ratio") rispetto al placebo era statisticamente significativa per entrambe le posologie. Con entrambi i dosaggi di DMF, sia il rischio di progressione della disabilità sia la percentuale stimata di pazienti con progressione della disabilità a 2 anni sono risultati significativamente inferiori rispetto al rischio del braccio placebo. Per quanto riguarda gli outcome neuroradiologici, il tasso relativo di lesioni con enhancement o di lesioni iperintense in T2 (votati come "critici" da parte del GdL, ma tra gli outcome secondari nel protocollo dello studio) sono risultati significativamente inferiori nei bracci trattati con DMF (per entrambi i dosaggi) rispetto al placebo.

Lo studio **CONFIRM** ha reclutato — con criteri di arruolamento sovrapponibili a quelli dello studio DEFINE — 1.430 pazienti. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere: DMF 240 mg due o tre volte al dì, oppure glatiramer acetato (GA) (20 mg/die s.c.) oppure placebo. L'outcome primario dello studio (votato come "critico" da parte del GdL) era il TAR a 2 anni. Tra gli outcome secondari previsti dal protocollo dello studio, quelli che il GdL aveva definito come "critici" erano: il numero di nuove lesioni iperintense in T2 (accomunate nello studio a quelle aumentate di dimensioni) e la percentuale di pazienti con una ricaduta. Lo studio CONFIRM non è un vero studio testa-a-testa, in quanto l'analisi statistica non prevedeva di dimostrare non-inferiorità o superiorità di DMF rispetto a GA.

Entrambi i dosaggi di DMF sono risultati significativamente più efficaci del placebo nel ridurre il TAR a 2 anni rispetto a placebo. Anche per quanto riguarda la percentuale stimata di pazienti con una ricaduta a 2 anni e il numero medio di lesioni iperintense in T2 (nuove o aumentate di dimensioni), le stime espresse in termini relativi mostravano differenze in favore di tutti e due i trattamenti attivi (DMF e GA) rispetto al placebo.

Non sono emerse differenze statisticamente significative tra DMF e GA rispetto a placebo per quanto riguarda il rischio di progressione della disabilità.

Tre RCT hanno studiato efficacia e sicurezza di **teriflunomide (TFM)** in pazienti con SM RR clinicamente definita da una o più ricadute nei 12 mesi precedenti, ma senza ricadute nei 30 giorni prima dell'arruolamento, e un livello di disabilità definito dal un punteggio EDSS $\leq 5,5$, due dei quali (TOWER 2014, TEMSO 2011) vs. placebo e uno vs. IFN beta 1a (TENERE 2014). Lo studio

TOPIC ha invece confrontato TFM vs. placebo in pazienti con "Clinically Isolated Syndrome" (CIS), che cioè avevano mostrato un unico evento clinico compatibile con demielinizzazione e due o più lesioni di diametro ≥ 3 mm alla RMN nelle acquisizioni T2-pesate (TOPIC 2014).

Gli studi TOWER e TEMSO hanno reclutato rispettivamente 1.169 e 1.088 pazienti.

Lo studio **TEMSO** ha considerato come outcome primario il TAR, osservando differenze significativamente a favore di TFM 7 mg e 14 mg rispetto a placebo (riduzione assoluta di 0,17 ricadute/anno nell'arco di 108 settimane, durata del follow up dello studio). I pazienti trattati con TFM hanno mostrato una minore progressione della disabilità (sostenuta per almeno 12 settimane) e una maggiore aderenza al trattamento. Lo studio TEMSO ha anche considerato outcome neuroradiologici indicativi di attività di malattia tra gli endpoint secondari. In particolare, sia il numero di nuove lesioni nelle immagini T2-pesate, sia il numero totale di lesioni con enhancement dopo somministrazione di gadolinio nelle immagini T1-pesate (numero di lesioni attive), che erano stati votati come outcome "critici" da parte del GdL, sono risultati significativamente inferiori nei bracci TFM 7mg e 14 mg rispetto a placebo.

Lo studio **TOWER**, realizzato dopo la pubblicazione dello studio TEMSO, non ha considerato outcome neuroradiologici, ma solo clinici (outcome primario: TAR; outcome secondari: tempo alla progressione della disabilità definito come aumento di 1 punto EDSS o di 0,5 punti se la EDSS alla baseline era $>5,5$, tempo alla prima ricaduta, tasso di pazienti senza ricadute, tasso di pazienti senza peggioramento di disabilità, variazione della EDSS, qualità della vita misurata mediante scale FIS e SF-36) nell'arco di un follow up di 48 settimane. Il TAR è stato significativamente più elevato tra i pazienti assegnati al braccio placebo rispetto a quelli assegnati al braccio TFM 14 mg o 7 mg. Tra gli outcome secondari dello studio TOWER votati come "critici" da parte del GdL, vi sono state differenze significative a favore di TFM rispetto a placebo relativamente alla qualità della vita.

Lo studio **TOPIC** ha confrontato, durante un follow up di 108 settimane, TFM 7 mg/die o 14 mg/die vs. placebo in 618 pazienti con CIS. L'endpoint primario era il tempo alla prima ricaduta, cioè alla conversione diagnostica da CIS a SM definita. Tra gli outcome votati come "critici" da parte del GdL, lo studio TOPIC considerava il TAR, il tasso di pazienti che mostrano progressione della disabilità e il numero di lesioni che assumono

gadolinio alla RMN nelle acquisizioni in T1. Non si sono osservate differenze significative tra TFM e placebo per quanto riguarda il TAR e la progressione della disabilità, mentre la stima del numero di lesioni con enhancement in T1 dopo somministrazione di gadolinio per ogni RMN è risultata significativamente a favore di TFM solamente nel braccio con dosaggio 14 mg.

Lo studio **TENERE** (48 settimane di follow up) ha confrontato in aperto 109 pazienti randomizzati a TFM 7 mg/die e 111 pazienti a TFM 14mg/die per 48 settimane vs. 104 randomizzati a IFN beta 1a 44mcg x3/settimana in pazienti con SM RR. L'outcome primario era il tempo al fallimento terapeutico, inteso come ricaduta o interruzione permanente della terapia per qualsiasi causa. Il TAR (votato da parete del GdL come outcome critico) era un endpoint secondario secondo il protocollo dello studio. Teriflunomide 7 mg/die ha mostrato un TAR stimato significativamente più elevato rispetto a IFN beta 1a, mentre TFM 14 mg non ha mostrato differenze statisticamente significative. Altri outcome votati come "critici" da parte del GdL e annoverati tra gli outcome secondari dello studio includevano la percentuale di pazienti con una ricaduta (più alta tra quelli trattati con TFM a entrambi i dosaggi rispetto a IFN beta 1a) e il tasso di pazienti che concludevano il trattamento assegnato. Questo ultimo è stato maggiore tra i soggetti trattati con TFM 7 mg e 14 mg rispetto a quelli trattati con IFN beta 1a. Tra gli outcome secondari votati come "critici" da parte del GdL, lo studio TENERE ha mostrato differenze significative a favore di TFM rispetto a placebo relativamente alla qualità della vita.

Rischi

In entrambi gli studi DEFINE e CONFIRM la frequenza complessiva di interruzioni precoci del trattamento è stata simile per **dimetilfumarato** e placebo (20-23% circa).

La percentuale di interruzioni per eventi avversi è invece, risultata più alta con DMF: rispettivamente 28-42% dei pazienti con la bisomministrazione giornaliera e 36-37% con 3 somministrazioni/die rispetto al 13-24% dei pazienti nel braccio placebo (il 17% dei pazienti trattati con GA nello studio CONFIRM ha interrotto il trattamento per eventi avversi). Negli studi è

stata effettuata una analisi soltanto descrittiva delle frequenze osservate. I principali eventi avversi descritti con DMF hanno riguardato il tratto gastroenterico (comuni: nausea, vomito, diarrea e dolore addominale), la cute (rossore, eritema, eruzioni cutanee) e il sistema emolinfopoietico (leucopenia, linfocitopenia) *.

I principali eventi avversi osservati durante il trattamento con **teriflunomide** hanno riguardato il sistema linfopoietico (neutropenia, anemia), il tratto gastroenterico (nausea, vomito, diarrea e dolore addominale). Un altro effetto avverso comune è stata la diminuzione o il diradamento dei capelli. Tali effetti si sono verificati più spesso durante i primi 6 mesi di trattamento e nella maggior parte dei casi non hanno portato a una interruzione.

Tra gli aspetti di sicurezza valutati con particolare attenzione da parte del GdL vi è stata la potenziale teratogenicità ed embriotossicità associate all'uso di TFM e la ricaduta a lungo termine delle alterazioni dei parametri di laboratorio espressione di alterazioni della risposta immunitaria osservate nei pazienti trattati con DMF o TFM.

Studi sull'animale (ratto, coniglio) hanno mostrato una teratogenicità ed embriotossicità di TFM anche per esposizione a dosi corrispondenti all'intervallo terapeutico nell'uomo. I dati disponibili non sono sufficienti a escludere tale rischio nell'uomo o a quantificarne l'entità, anche se le analisi delle gravidanze occorse durante trattamento con TFM non sembrano finora indicare aumenti dell'incidenza di effetti embriotossici o teratogeni (Kieseier 2014).

Motivazioni e commenti del Gruppo di Lavoro

Il GdL ha preso atto di alcune **limitazioni metodologiche** degli studi esaminati. In particolare, lo studio TENERE è in aperto e mostra uno sbilanciamento tra i due bracci relativamente alle terapie con DMD utilizzate nei 2 anni precedenti (più pazienti nel braccio IFN avevano già eseguito terapie con DMD rispetto al braccio teriflunomide). Questi due aspetti espongono a un rischio di bias che indebolisce la validità dei risultati osservati.

Un altro aspetto di metodo discusso dal GdL riguarda la trasferibilità dei risultati degli studi ai pazienti effettivamente osservati nella pratica

** Nota: il 23 ottobre 2015 ed il 19 novembre 2015, mentre era in corso la stesura delle bozze di questo documento, EMA ed AIFA hanno inviato due Note Informative Importanti (NII) a seguito della segnalazione di 3 casi di PML in pazienti trattati per un periodo prolungato con DMF e che presentavano linfopenia. Nelle NII si raccomanda l'esecuzione periodica (prima dell'inizio del trattamento ed, in seguito, ogni 3 mesi) della conta linfocitaria oltre ad una RMN al basale nei pazienti che vengono trattati con DMF. Si raccomanda, inoltre, di prendere in considerazione l'interruzione del trattamento in caso di linfopenia persistente (> 6 mesi), ovvero di monitorare più strettamente i pazienti qualora si decida di proseguire il trattamento.*

clinica. Generalmente, infatti, gli studi hanno incluso popolazioni selezionate con gravità di malattia lieve e assenza di co-patologie. Tale aspetto potrebbe avere una ricaduta sulla precisione dei risultati osservati, in quanto selezionare pazienti in stadi iniziali di malattia significa avere una probabilità minore di ricadute, cioè una minore frequenza di eventi, e quindi risultati più imprecisi. La precisione delle stime può essere negativamente influenzata anche dal fatto che molti degli outcome votati come "critici" da parte del GdL erano outcome secondari negli studi, che quindi non erano stati potenziati per osservare tali differenze. E' stato inoltre notato che i numeri assoluti da cui sono state ricavate le stime di associazione sono frequentemente ridotti e talvolta in uno dei due bracci si sono avuti zero eventi. Anche questo aspetto penalizza la precisione delle differenze osservate. Il GdL ha inoltre rimarcato la scarsità di dati disponibili negli studi pubblicati relativamente a outcome giudicati rilevanti per i pazienti, in special modo quelli legati alla qualità della vita.

Il GdL ha inoltre analizzato le prove scientifiche relative alla **sicurezza a lungo termine** di DMF e TFM. Negli studi registrativi (tra i pazienti trattati sia con DMF sia con TFM) sono state segnalate alterazioni di parametri di laboratorio ematologici (neutropenia, linfopenia, leucopenia) espressione di alterazioni della risposta immunitaria. I dati disponibili non sembrano indicare che tali alterazioni abbiano ricadute clinicamente rilevanti. Tuttavia il follow up degli studi è relativamente breve rispetto alla storia naturale della malattia e alla durata prevista di questi trattamenti; non è pertanto possibile stabilire con sicurezza quale sarà la ricaduta clinica a lungo termine delle alterazioni persistenti dei parametri laboratoristici, soprattutto tra i pazienti già in precedenza sottoposti a trattamenti con farmaci immunomodulatori. Le analisi per sottogruppi degli RCT pubblicati mostrano infatti che TFM e DMF sono entrambi più efficaci del placebo anche in pazienti precedentemente sottoposti a terapie con indicazione nella SM RR, ma non distinguono tra pazienti trattati con specifici farmaci, e con quali risultati.

Dopo analisi e discussione delle prove scientifiche disponibili il GdL ha concluso che:

- pur in assenza di valide stime da confronti diretti e in presenza delle limitazioni precedentemente descritte, l'efficacia di DMF e TFM può essere considerata paragonabile a quella degli altri farmaci DMD di prima linea utilizzati del trattamento della SM RR.
- non esistono elementi per giudicare uno dei due farmaci superiore all'altro (in termini di efficacia o di sicurezza).

- le considerazioni sui potenziali rischi associati all'uso dei due farmaci suggeriscono un uso prudentiale di DMF e TFM, quanto meno fino a che non saranno disponibili ulteriori dati di sicurezza nel medio e lungo termine.

Indicatore di uso atteso (pazienti "ex-novo")

Numeratore: N pazienti con almeno una prescrizione di TFM o DMF nell'anno indice che nei 2 anni precedenti non hanno avuto alcuna prescrizione di farmaci per la SM.

Denominatore: N pazienti con almeno una prescrizione di farmaci di prima linea per la SM nell'anno indice che nei 2 anni precedenti non hanno avuto prescrizioni di farmaci per la SM

Tasso di uso atteso: **<= 25%** (Sulla base dell'analisi di dati storici, nel 2014 i corrispondenti numeri assoluti sarebbero: <= 56/224)

Indicatore di uso atteso (pazienti già in terapia con IFN/GA)

Numeratore: N pazienti con almeno una prescrizione di TFM o DMF nell'anno indice che nei 2 anni precedenti hanno almeno una prescrizione di farmaci di prima linea per la SM

Denominatore: N pazienti con almeno una prescrizione di farmaci di prima linea per la SM sia nell'anno indice, sia nei 2 anni precedenti

Tasso di uso atteso: **<= 10%** (Sulla base dell'analisi di dati storici, nel 2014 i corrispondenti numeri assoluti sarebbero: <= 89/887)

NOTA: il Gruppo segnala la possibilità che nel corso del primo anno di monitoraggio si potrà verificare una prescrizione di terapie orali maggiore rispetto al tasso prescrittivo atteso sopra descritto per i pazienti già in terapia con IFN/GA; molti dei Centri, infatti, hanno già in lista di attesa pazienti in cui una terapia con farmaci iniettivi si è rivelata inefficace o non tollerata.

Quesito 2

Esistono i presupposti per uno “switch” tra teriflunomide e dimetilfumarato e viceversa?

Il GdL non ha formulato raccomandazioni su questo aspetto in quanto non è disponibile alcuna prova scientifica, diretta o indiretta, sulla efficacia e sicurezza di un uso sequenziale di TER o DMF a seguito di una sospensione del trattamento con uno dei due farmaci per mancanza di efficacia o per intolleranza, o per comparsa di effetti avversi. Il GdL concorda di avviare comunque un monitoraggio prescrittivo focalizzato su eventuali “switch” tra i due farmaci, adottando il seguente indicatore:

Indicatore di uso atteso

Numeratore: N pazienti con almeno una prescrizione di TER e una di DMF nell’anno indice (negli anni successivi verranno considerati anche i due anni precedenti all’anno indice)

Denominatore: N pazienti con almeno una prescrizione di farmaci di prima linea per la SM nell’anno indice

Tasso di uso atteso: **<1%** (Sulla base dell’analisi di dati storici, nel 2014 i corrispondenti numeri assoluti sarebbero: < 14/1.439)

Quesito 3

Quale è il ruolo di **alemtuzumab** nei pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente?

Le indicazioni registrate di alemtuzumab ("Pazienti adulti con SMRR con malattia attiva definita clinicamente o attraverso le immagini di risonanza magnetica") sono molto ampie e non distinguono tra pazienti "ex-novo" (che cioè non hanno ancora ricevuto alcun trattamento farmacologico con "Disease Modifying Drugs", DMD), e pazienti che hanno già ricevuto trattamenti con DMD.

La scheda AIFA di eleggibilità al trattamento consente l'utilizzo di alemtuzumab anche in alcuni pazienti "ex-novo" ("Pazienti con SMRR grave ad evoluzione rapida, definita da due o più recidive disabilitanti in un anno, e con una o più lesioni captanti gadolinio alla RM cerebrale o con un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM recentemente effettuata").

Il Gruppo di Lavoro ha concordato che il bilancio opportunità/rischi legato a una terapia con alemtuzumab è molto diverso nei pazienti "ex-novo" rispetto a coloro che hanno già fallito terapie di prima e seconda linea. Pertanto, dopo una valutazione delle prove scientifiche di efficacia e di sicurezza di alemtuzumab, il Gruppo di Lavoro ha prodotto due raccomandazioni d'uso distinte per ciascuno dei due scenari clinici, come segue.

Raccomandazione—Alemtuzumab in pazienti con SMRR "ex-novo"

Negativa forte

Nei pazienti con SM RR "ex-novo", cioè non precedentemente trattati, alemtuzumab non deve essere utilizzato.

Raccomandazione formulata sulla base di:

★☆☆☆ **evidenze considerate di qualità molto bassa**



bilancio benefici/rischi sfavorevole

Raccomandazione—Alemtuzumab in pazienti con SM già sottoposti a terapie modificanti il decorso della malattia (DMD) di prima e seconda linea

Positiva debole

Alemtuzumab può essere utilizzato in pazienti con SM già sottoposti a trattamenti con DMD se:

- affetti da una forma maligna di SM
- almeno un farmaco di prima e uno di seconda linea si sono dimostrati inefficaci o non tollerati.

Raccomandazione formulata sulla base di:

★★★★☆ **evidenze considerate di qualità bassa**



bilancio benefici/rischi favorevole

Alemtuzumab è un anticorpo monoclonale specifico per una particolare glicoproteina (CD52) presente sulla superficie cellulare dei linfociti B e T (oltre che dei monociti, timociti e macrofagi). Legandosi ad essa il farmaco provoca rapidamente una lisi dei linfociti: ad ogni ciclo di trattamento alemtuzumab causa una deplezione immediata e quasi totale dei linfociti T e B circolanti. I valori più bassi sono raggiunti entro 1 mese.

Successivamente si verifica una nuova crescita numerica di entrambe le popolazioni linfocitarie; per le cellule B di solito si completa entro 6 mesi mentre il recupero della conta dei linfociti CD3+ e CD4+ (linfociti T) è più lenta e generalmente la

normalizzazione non avviene nei primi 12 mesi dopo il trattamento.

Neutrofili, monociti, eosinofili, basofili e cellule natural killer sono influenzati solo transitoriamente.

La prima infusione avviene nell'arco di 5 giorni (3 giorni in occasione della seconda infusione a distanza di 12 mesi) e necessita di premedicazione con corticosteroidi, antipiretici e antivirali, per controllare da un lato la sintomatologia clinica legata alla lisi linfocitaria e dall'altro la possibile insorgenza di infezioni erpetiche in seguito alla immunodeficienza indotta.

E' previsto un monitoraggio periodico dei pazien-

ti, esteso fino a 48 mesi dall'ultima infusione (Tabella 3).

Tabella 3 — Controlli di follow up dei pazienti in terapia con alemtuzumab

TEST	I° monitoraggio prima dell'inizio della terapia	Periodicità
emocromocitometria con conta differenziale	✓	mensile
creatinina sierica	✓	mensile
Esame urine	✓	mensile
Test di funzionalità tiroidea	✓	trimestrale
Test TBC	✓	-
Test HBV/HCV (pz ad alto rischio)	✓	-
Test VZV	✓ (se negativo considerare vaccinazione)	-
Test HIV	✓	-
Screening per test HPV	✓ (solo donne)	annuale

TBC=tubercolosi; HBV=epatite cronica B; HCV=epatite cronica C; VZV=virus varicella-zoster; HIV = virus della immunodeficienza umano, HPV=papillomavirus umano

Su **alemtuzumab** sono stati reperiti ed analizzati da parte del GdL due RCT di fase 3 in doppio cieco. Nella discussione che segue vengono riportati solamente i risultati principali degli studi; per una analisi puntuale delle stime si rimanda alle tabelle GRADE consultabili on-line (<http://salute.regione.emilia-romagna.it/documentazione/ptr>).

Lo studio CARE MS I (CARE MS I 2012) ha arruolato 563 pazienti con SM RR non precedentemente trattati con DMD mentre lo studio CARE MS II (CARE MS II 2012) ha arruolato 798 pazienti che avevano avuto almeno una ricaduta durante un trattamento di almeno 6 mesi con IFN beta o glatiramer. Per entrambi gli studi la durata del follow up è stata di 2 anni. I pazienti randomizzati ad alemtuzumab ricevevano 12 mg/die ev. nell'arco di 5 giorni e poi nell'arco di 3 giorni a distanza di 12 mesi. Il farmaco di confronto era IFN beta 1a (44 mcg) sc. tre volte alla settimana, mentre i due outcome co-primari erano il tasso di ricadute (percentuale di pazienti che andavano incontro a ricaduta, votato come outcome "critico" da parte del GdL) e il tempo alla progressione della disabilità definito come aumento di 1 punto della EDSS (o di $\geq 1,5$ punti se il punteggio EDSS alla baseline era 0) confermato a 6 mesi. L'accumulo di disabilità figura tra gli outco-

me considerati come "critici" da parte del GdL (tabella pag. 8).

I risultati dello studio **CARE MS I** mostrano che il tasso di pazienti trattati con alemtuzumab che presentano una ricaduta entro 2 anni dall'inizio del trattamento è significativamente minore di quello che si osserva tra i pazienti trattati con IFN beta 1a (22% vs 40%). La percentuale di pazienti con lesioni iperintense in T2 nuove o aumentate di dimensioni (outcome giudicato "critico" dal GdL) è minore nel braccio alemtuzumab rispetto a quello IFN beta 1a (48% vs. 58%) e la differenza è statisticamente significativa. I tassi di accumulo della disabilità non differiscono tra i due gruppi.

Anche i risultati dello studio **CARE MS II** mostrano una superiorità statisticamente significativa di alemtuzumab rispetto a IFN beta 1a relativamente al tasso di ricadute a 2 anni e alla presenza di lesioni iperintense in T2, nuove o aumentate di dimensioni. Questo studio ha inoltre dimostrato che nei pazienti che hanno avuto almeno una ricaduta durante trattamento con IFN o glatiramer, alemtuzumab è superiore a IFN beta 1a anche relativamente alla progressione della disabilità.

Rischi

In entrambi gli studi una percentuale maggiore di pazienti ha interrotto il trattamento nel braccio trattato con IFN rispetto ad alemtuzumab; la mortalità associata a eventi avversi è tuttavia molto rara (1 caso su 376 pazienti trattati con alemtuzumab nello studio CARE MS I e 2 casi tra i 596 dello studio CARE MS II). Nei pazienti trattati con alemtuzumab gli effetti collaterali possono presentarsi sia durante la fase di infusione del farmaco, sia nei mesi successivi.

I più frequenti effetti avversi ($\geq 90\%$ dei pazienti) associati alla infusione sono determinati da una liberazione massiva in circolo di citokine conseguente alla lisi massiva dei linfociti circolanti (cefalea, reazioni orticarioidi, nausea, febbre, brividi, insonnia e astenia).

Gli effetti avversi a medio e lungo termine sono associati a un rischio di malattie infettive e di malattie autoimmuni. Tra le malattie infettive che si presentano con maggiore frequenza rispetto ai pazienti allocati a IFN beta 1a vi sono le infezioni delle vie urinarie e delle prime vie respiratorie, le forme influenzali e le infezioni da virus erpetici. Tra le manifestazioni autoimmuni spicca la elevata frequenza di disturbi tiroidei tra i pazienti in terapia con alemtuzumab rispetto a quelli in trattamento con IFN beta 1a (18% vs 6% nello studio CARE MS I e 16%-19% vs 5% nello studio

CARE MS II). Un grave, se pur raro (circa 1%) effetto avverso di tipo ematologico è la porpora trombotica trombocitopenica.

Motivazioni e commenti del Gruppo di Lavoro

Il GdL ha preso atto che alemtuzumab è un potente immunosoppressore e presenta quindi una notevole efficacia, ma allo stesso tempo un rischio rilevante di effetti avversi potenzialmente molto gravi, oltre a necessitare di un complesso protocollo di follow up della durata di almeno 4 anni.

Il GdL ha preso atto del fatto che le prove scientifiche disponibili includono dati di efficacia e sicurezza relativi sia a pazienti "ex novo" (che cioè non hanno ancora ricevuto alcun trattamento farmacologico con DMD) sia a pazienti che sono già stati trattati con DMD.

Le indicazioni registrate di alemtuzumab ("pazienti adulti con SMRR con malattia attiva definita clinicamente o attraverso le immagini di risonanza magnetica") sono molto ampie e non distinguono tra pazienti "ex-novo", e pazienti che hanno già ricevuto trattamenti con DMD. La scheda AIFA di eleggibilità al trattamento consente l'utilizzo di alemtuzumab anche in alcuni pazienti "ex-novo" ("Pazienti con SMRR grave ad evoluzione rapida, definita da due o più recidive disabilitanti in un anno, e con una o più lesioni captanti gadolinio alla RM cerebrale o con un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM recentemente effettuata").

Il Gruppo di Lavoro ha unanimemente concordato che il bilancio opportunità/rischi legato a una terapia con alemtuzumab è molto diverso nei pazienti "ex-novo" rispetto a coloro che hanno già fallito terapie di I° e II° linea.

Un ulteriore fattore giudicato importante dal GdL è rappresentato dal fatto che, qualora il trattamento con alemtuzumab si dimostri non efficace o non tollerato, l'effetto di ulteriori trattamenti con immunosoppressori non è stato studiato, e quindi per il paziente non si prospetterebbero ulteriori opzioni terapeutiche.

Il GdL ha pertanto individuato mediante votazione una serie di outcome "critici" diversi da quelli già individuati per DMF e TFM, sia per l'efficacia che per i rischi connessi al trattamento con alemtuzumab (Tabelle a pag. 8 e 9).

Il GdL ha preso atto di alcune **limitazioni metodologiche** degli studi esaminati. In particolare, in entrambi gli studi CARE MS I e II gli outcome neuroradiologici votati come "critici" da parte del GdL erano terziari, quindi lo studio non era stato potenziato per rilevare differenze relativamente a questi

outcome.

Il GdL ha inoltre rilevato un problema relativo alla trasferibilità dei risultati degli studi nella pratica clinica. Infatti nello studio CARE MS I (su pazienti non precedentemente trattati con farmaci DMD), sono stati inclusi pazienti diversi da quelli candidabili ad alemtuzumab nella nostra realtà nazionale, definiti da quanto riportato nel registro AIFA. Nello studio CARE MS I infatti i criteri di inclusione prevedono SM RR con "una durata di malattia < 5 anni, almeno 2 ricadute nei 2 anni precedenti (almeno una delle quali nell'anno precedente), punteggio EDSS \leq 3,0 e anormalità RMN attribuibili a SM". I criteri definiti nel registro AIFA che configurano la candidabilità a trattamento con alemtuzumab prevedono: "SM RR grave ad evoluzione rapida" definita da 2 o più recidive disabilitanti in un anno e con una o più lesioni captanti gadolinio alla RM cerebrale o con aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM recentemente effettuata". Questa discrepanza nelle caratteristiche dei pazienti rende problematico trasferire le prove di efficacia disponibili alla popolazione di pazienti "ex novo" candidabile al trattamento in Italia.

Infine, nello studio CARE MS II il farmaco di confronto è IFN beta 1-a, e non esistono studi di confronto diretto tra alemtuzumab e gli altri farmaci di seconda linea disponibili, rispetto ai quali pertanto il posto in terapia di alemtuzumab può essere definito solo basandosi su confronti indiretti.

Dopo una valutazione delle prove scientifiche di efficacia e di sicurezza di alemtuzumab, il GdL ha prodotto due raccomandazioni d'uso distinte.

Nei pazienti con SM RR "ex novo" il GdL ha formulato una raccomandazione negativa forte, giudicando che l'utilizzo di alemtuzumab in questi pazienti offre un bilancio benefici/rischi sfavorevole.

Si precisa che la raccomandazione negativa forte non esclude in senso assoluto l'utilizzo di alemtuzumab in pazienti "ex novo", ma ne configura un uso riservato a casi eccezionali.

Nei pazienti con SM RR già precedentemente trattati con farmaci DMD di I° e di II° linea, oppure che presentano una forma maligna di SM (vedi definizione di SM maligna a pag. 6), l'uso di alemtuzumab possiede un bilancio benefici/rischi favorevole; il GdL ha pertanto formulato per questi pazienti una raccomandazione positiva debole, che prevede un utilizzo atteso di alemtuzumab in una sostanziale proporzione di pazienti con le caratteristiche sopra descritte.

NOTA del GdL: secondo quanto indicato nella sezione "Posologia e modo di somministrazione" della scheda tecnica di alemtuzumab, la somministrazio-

ne ev. del farmaco (nell'arco di circa 4 ore) può essere effettuata in regime ambulatoriale. Tuttavia, stante la necessità di uno stretto monitoraggio da parte di un neurologo con esperienza nel trattamento di pazienti con SM, e di disponibilità di specialisti e attrezzature per la diagnosi e la gestione tempestive delle reazioni avverse più frequenti (in particolare malattie autoimmuni e infezioni) il GdL sottolinea che:

- le strutture che effettueranno la somministrazione in regime ambulatoriale dovranno assicurare la disponibilità di personale medico e infermieristico per tutta la durata dell'infusione (che nella pratica clinica corrente può superare le 4 ore)
- il medico—in base alle condizioni cliniche e ai dati anamnestici— potrà giudicare indicato trattenere il paziente in osservazione in regime di ricovero almeno per la durata della somministrazione (5 giorni per il ciclo iniziale di trattamento, 3 giorni per il secondo ciclo di trattamento).

indice sospendono natalizumab (dato raccogliabile direttamente dalle farmacie aziendali). *(Sulla base dell'analisi di dati storici, nel 2014 il corrispondente numero assoluto sarebbe stato: 37)*

Tasso di uso atteso: $\leq 30\%$ *(Sulla base dell'analisi di dati storici, nel 2014 i corrispondente numero assoluto sarebbe stato: $\leq 11/37$).*

*Considerando un margine di variabilità non quantificabile a priori, si può ragionevolmente prevedere che il numero atteso di pazienti già sottoposti a terapie con DMD di 1° e 2° linea a cui sarà prescritto alemtuzumab in Regione Emilia-Romagna potrà essere compreso **tra 10 e 15**.*

Indicatori di uso atteso

Indicatore per alemtuzumab in pazienti con SM RR "ex-novo"

Trattandosi di una raccomandazione negativa forte riguardante numeri assoluti molto esigui, per questo indicatore il Gruppo non ha ritenuto praticabile la formulazione in forma di tasso.

*Il numero atteso di pazienti con SM RR non ancora sottoposti a terapie con DMD ai quali in Regione Emilia-Romagna come primo farmaco verrà prescritto alemtuzumab è verosimilmente quantificabile in **2-3 all'anno**.*

Indicatore per alemtuzumab in pazienti con SM RR già sottoposti a terapie con DMD di 1° e 2° linea

Numeratore: N pazienti con almeno una prescrizione di alemtuzumab nell'anno indice

Denominatore: N pazienti che nel corso dell'anno

Bibliografia

- (Atkins 2004) Atkins D et al. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1490
- (Barkhof 1997) Barkhof F, Filippi M, Miller DH, et al. Comparison of MR imaging criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite MS. *Brain* 1997;120:2059–2069
- (CARE MS I 2012) Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, Havrdova E, Selmaj KW, Weiner HL, Fisher E, Brinar VV, Giovannoni G, Stojanovic M, Ertik BI, Lake SL, Margolin DH, Panzara MA, Compston DA; CARE-MS I investigators. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;380(9856):1819-28
- (CARE MS II 2012) Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, Havrdova E, Selmaj KW, Weiner HL, Miller T, Fisher E, Sandbrink R, Lake SL, Margolin DH, Oyuela P, Panzara MA, Compston DA; CARE-MS II investigators. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;380(9856):1829-39
- (CONFIRM 2012) Fox RJ, et al; CONFIRM Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367:1087-97.
- (DEFINE 2012) Gold R, et al; DEFINE Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012 Sep 20;367(12):1098-107
- (Fagius 2009) Fagius J, Lundgren J et al. Early highly aggressive MS successfully treated by hematopoietic stem cell transplantation. *Mult Scler* 2009;15:229-37.
- (Gholipour 2011) Gholipour T, Healy B, Baruch NF, Weiner HL, Chitnis T. Demographic and clinical characteristics of malignant multiple sclerosis. *Neurology* 2011;76(23):1996-2001
- (Granieri 1996) Granieri E, Malagù S, Casetta I, Tola MR, Govoni V, Paolino E, Monetti VC. Multiple sclerosis in Italy. A reappraisal of incidence and prevalence in Ferrara. *Arch Neurol* 1996;53(8):793-8
- (Granieri 2007) Granieri E, Economou NT, De Gennaro R, Tola MR, Caniatti L, Govoni V, Fainardi E, Casetta I. Multiple sclerosis in the province of Ferrara: evidence for an increasing trend. *J Neurol* 2007;254(12):1642-8.
- (Kieseier 2014) Kieseier BC, Benamor M. Pregnancy outcomes following maternal and paternal exposure to teriflunomide during treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurol Ther* 2014;3(2):133-8
- (Lublin 1996) Lublin FD. *Neurology* 1996, 46: 907-911
- (Lublin 2014) Lublin FD. "Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions", *Neurology* 2014, Jul 15, 83(3):278-86
- (Polman 2011) Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinschenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011;69(2):292-302
- (TEMSo 2011) O'Connor P et al; TEMSo Trial Group. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011 Oct 6;365(14):1293-303
- (TENERE 2014) Vermersch P et al; TENERE Trial Group. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler* 2014 May;20(6):705-16
- (Tintoré 2000) Tintoré M, Rovira A, Martínéz M, et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol* 2000;21:702–706
- (TOPIC 2014) Miller A et al. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014 Oct;13(10):977-86
- (TOWER 2014) Confavreux C, et al; TOWER Trial Group. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014 Mar;13(3):247-56

ALLEGATO 1

Criteria diagnostici di McDonald aggiornati al 2011 per la sclerosi multipla (Polman 2011)

Presentazione clinica	Ulteriori dati richiesti per la diagnosi di SM
≥ 2 attacchi (a); evidenza clinica obiettiva di ≥2 lesioni o di 1 lesione con storia clinica fortemente suggestiva di un precedente attacco (b)	Nessuno (c)
≥ 2 attacchi (a); evidenza clinica obiettiva di 1 lesione	Disseminazione spaziale (DIS) dimostrata da: ≥1 lesione in T2 in almeno 2 delle 4 regioni tipiche di localizzazione nel SNC (periventricolare, juxtacorticale, infratentoriale, o spinale) (d) oppure Attendere un ulteriore attacco (a) con coinvolgimento di una sede diversa del SNC
1 attacco (a); evidenza clinica obiettiva di ≥ 2 lesioni	Disseminazione temporale (DIT), dimostrata da: Presenza simultanea, in qualsiasi momento, di lesioni asintomatiche che assumono gadolinio e che non assumono gadolinio oppure Nuove lesioni in T2 e/o che assumono gadolinio alla RMN di follow-up, indipendentemente dal tempo di comparsa rispetto a una RMN basale oppure Attendere un ulteriore attacco (a)
1 attacco (a); evidenza clinica obiettiva di 1 lesione (Sindrome clinica- mente isolata, CIS)	DIS e DIT dimostrate da: Per la DIS: ≥1 lesione in T2 in almeno 2 delle 4 regioni tipiche di localizzazione nel SNC (periventricolare, juxtacorticale, infratentoriale, o spinale) (d) oppure Attendere un ulteriore attacco (a) con coinvolgimento di una sede diversa del SNC Per la DIT: Presenza simultanea, in qualsiasi momento, di lesioni asintomatiche che assumono gadolinio e che non assumono gadolinio oppure Nuove lesioni in T2 e/o che assumono gadolinio alla RMN di follow-up, indipendentemente dal tempo di comparsa rispetto a una RMN basale oppure Attendere un ulteriore attacco (a)
Progressione neurologica insidiosa suggestiva di SM (PPMS)	1 anno di progressione di malattia (determinata retrospettivamente o prospettica- mente) oltre a 2 dei 3 criteri seguenti (d): 1. Evidenza di DIS nell'encefalo basata sul riscontro di ≥ 1 lesione in T2 in regioni tipiche di localizzazione nel SNC (periventricolare, juxtacorticale o infratentoriale) 2. Evidenza di DIS a livello spinale basata sul riscontro di ≥ 2 lesioni spinali in T2 3. Rachicentesi positiva (evidenza di bande oligoclonali e/o di indice IgG elevato allo isoelettrofocusing)

Se i criteri sono soddisfatti e non vi sono spiegazioni alternative della presentazione clinica, la diagnosi è "SM"; se vi è un sospetto, ma i criteri non sono completamente soddisfatti, la diagnosi è "SM possibile"; se durante l'iter diagnostico emerge una diagnosi alternativa che potrebbe spiegare meglio il quadro clinico, la diagnosi è "non SM"

a) Un attacco (ricaduta, esacerbazione) viene definito come un evento riportato dal paziente o osservato obiettivamente tipico per malattia demielinizante infiammatoria acuta del SNC, attuale o anamnestico, con durata di ≥ 24 ore, in assenza di febbre o infezioni. Dovrebbe essere documentato contemporaneamente dalla obiettività neurologica, tuttavia per alcuni eventi anamnestici con sintomi ed evoluzione caratteristiche di SM possono essere ragionevolmente considerati come progressi eventi demielinizanti anche in assenza di riscontro neurologico obiettivo. Sintomi parossistici (anamnestici o attuali) dovrebbero tuttavia consistere in episodi multipli di durata non inferiore a 24 ore. Prima di poter fare diagnosi di SM definitiva, almeno 1 attacco dovrebbe essere corredato da reperti neurologici obiettivi, alterazioni dei potenziali evocati visivi nei pazienti che riferiscono progressi disturbi visivi, o riscontro di alterazioni RMN compatibili con demielinizzazione congrua con i sintomi neurologici riferiti.

b) Una diagnosi clinica basata su riscontro obiettivo di 2 attacchi è più sicura. Una anamnesi ragionevolmente suggestiva di 1 pregresso attacco in assenza di riscontri neurologici obiettivi può includere eventi anamnestici con sintomi ed evoluzione tipici di pregresso episodio demielinizante infiammatorio acuto; tuttavia almeno un attacco deve essere supportato da riscontri obiettivi.

c) Non sono richiesti ulteriori test. Tuttavia è auspicabile che qualsiasi diagnosi di SM venga posta alla luce di diagnostica di neuroimaging basata su questi criteri. Se le indagini neuroradiologiche o altri test (ad esempio la rachicentesi) risultano negativi, bisogna porre estrema cautela nel formulare diagnosi di SM, e vanno considerate diagnosi alternative. Per formulare diagnosi di SM non deve essere possibile formulare ipotesi alternative per spiegare la presentazione clinica e bisogna disporre di elementi obiettivi.

d) Non sono necessarie lesioni che assumono il gadolinio; la presenza di lesioni sintomatiche non deve essere considerata in soggetti con sindromi spinali o del tronco encefalico.

ALLEGATO 2

Dimetilfumarato, teriflunomide, alemtuzumab: indicazioni registrate

ATC4: N07XX - Altri farmaci del sistema nervoso	
Molecola	Dimetilfumarato (ATC5: N07XX09)
Formulazioni	14 capsule 120 mg 56 capsule 240 mg
Indicazioni registrate ¹ <small>¹Fonte: EMA — www.ema.europa.eu (ultimo accesso: settembre 2015)</small>	Trattamento di pazienti adulti con sclerosi multipla recidivante-remittente.

ATC4: L04AA - Immunosoppressori selettivi	
Molecola	Teriflunomide (ATC5: L04AA31)
Formulazioni	28 compresse rivestite con film da 14 mg
Indicazioni registrate ¹ <small>¹Fonte: EMA — www.ema.europa.eu (ultimo accesso: settembre 2015)</small>	Trattamento di pazienti adulti affetti da sclerosi multipla (SM) recidivante remittente.

ATC4: L04AA - Immunosoppressori selettivi	
Molecola	Alemtuzumab (ATC5: L04AA34)
Formulazioni	1 flaconcino di concentrato per soluzione per infusione contenente 12 mg di alemtuzumab in 1,2 ml.
Indicazioni registrate ¹ <small>¹Fonte: EMA — www.ema.europa.eu (ultimo accesso: settembre 2015)</small>	E' indicato per i pazienti adulti con sclerosi multipla recidivante-remittente (SM RR) con malattia attiva definita clinicamente o attraverso le immagini di risonanza magnetica.*

* la prescrizione del farmaco deve avvenire attraverso il Registro web based AIFA, che definisce i seguenti **criteri di eleggibilità** al trattamento:

- *pazienti con un'elevata attività di malattia nonostante la terapia con interferone-beta o glatiramer acetato. Questi pazienti possono essere definiti come coloro che non hanno risposto ad un ciclo terapeutico completo ed adeguato (normalmente almeno un anno di trattamento) con interferone beta o glatiramer acetato. I pazienti devono avere avuto almeno 1 recidiva nell'anno precedente mentre erano in terapia, e presentare almeno 9 lesioni iperintense in T2 alla RM cerebrale o almeno 1 lesione captante gadolinio. Un paziente non responder può anche essere definito come un paziente che presenta, rispetto all'anno precedente, un tasso di recidive invariato o aumentato o che presenta recidive gravi.*
- *pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente grave ad evoluzione rapida, definita da due o più recidive disabilitanti in un anno, e con 1 o più lesioni captanti gadolinio alla RM cerebrale o con un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM recentemente effettuata.*

ALLEGATO 3

Metodologia

Le raccomandazioni contenute nel presente documento sono state prodotte seguendo il metodo GRADE (Atkins 2004) le cui fasi metodologiche essenziali sono qui di seguito sintetizzate.

Definizione del problema, ricerca e valutazione delle prove di efficacia e sviluppo delle raccomandazioni (metodo GRADE)

Il metodo GRADE (Atkins 2004) ha lo scopo di rendere esplicito il processo di formulazione di raccomandazioni per l'attuazione di interventi sanitari attraverso una valutazione sistematica della qualità metodologica delle prove di efficacia, e un bilancio benefici/rischi di tali interventi. Il metodo prevede le seguenti fasi operative:

- definizione del problema;
- definizione della importanza relativa degli outcome;
- ricerca sistematica delle prove;
- sintesi delle prove di efficacia e danno degli interventi per ciascun outcome;
- valutazione della qualità delle prove per ciascun outcome;
- bilancio dei benefici e rischi associati a ciascun intervento;
- definizione della forza delle raccomandazioni.

La definizione del problema si è realizzata attraverso una libera discussione nel corso della quale il GdL multidisciplinare ha innanzitutto individuato, nell'ambito dei nuovi farmaci disponibili per la terapia della SM RR, alcuni aspetti particolarmente rilevanti, formulando specifici **quesiti**:

- *Quale è il ruolo di teriflunomide e dimetilfumarato nei pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente?*
- *Esistono i presupposti per uno "switch" tra teriflunomide e dimetilfumarato e viceversa?*
- *Quale è il ruolo di alemtuzumab nei pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente?*

Valutazione degli outcome più rilevanti

Da un elenco di outcome potenzialmente rilevanti, il gruppo di lavoro multidisciplinare ha formalmente selezionato, attraverso votazione, quelli definiti come "critici" (cioè indispensabili per giudicare la rilevanza di un intervento sanitario) rispetto ai quali valutare efficacia e sicurezza dei farmaci considerati. Gli outcome devono conside-

rare sia il potenziale beneficio sia il potenziale rischio dell'intervento di interesse. In dettaglio, il GdL ha stilato un elenco preliminare degli outcome ritenuti potenzialmente rilevanti per ciascuno dei quesiti. Ogni membro del gruppo ha poi assegnato - attraverso votazione - un punteggio da 1 a 9 a ciascun outcome. Gli outcome con punteggio medio compreso tra 7 e 9 sono stati definiti "critici"; quelli con punteggio medio tra 4 e 6 "importanti ma non critici"; quelli con punteggio medio minore di 4 "non importanti". Sono state ottenute risposte dalla totalità dei partecipanti. La tabella 1 a pag.8 mostra i punteggi medi relativi agli outcome votati come "critici", che sono stati utilizzati nel processo di valutazione di efficacia degli interventi previsti dai quesiti.

Prove di efficacia

Le prove di efficacia sono state reperite mediante una ricerca sistematica della letteratura. Tra tutti i lavori reperiti, sono stati selezionati quelli di argomento pertinente ai quesiti, in relazione agli outcome definiti come "critici" dal gruppo. Le prove sono quindi state sintetizzate in tabelle sinottiche (pubblicate in un inserto, consultabile e scaricabile on-line sul sito <http://www.saluter.it/documentazione/ptr>) che riassumono le caratteristiche della qualità metodologica e i risultati degli studi.

La valutazione qualitativa delle evidenze disponibili prevede l'attribuzione ad ogni studio di un livello di qualità "alto", "moderato", "basso" o "molto basso", esplicitamente definito considerando diversi aspetti metodologici (disegno dello studio, presenza/ assenza di difetti di conduzione, eterogeneità, trasferibilità e precisione dei risultati, ecc.) (vedi tabella alla pagina seguente). Il livello di qualità complessivo delle prove relative a ognuno dei quesiti viene assegnato considerando lo studio con livello qualitativo più basso.

Forza delle raccomandazioni

La forza delle raccomandazioni è stata espressa dal gruppo di lavoro multidisciplinare in sessione plenaria dopo valutazione delle prove di efficacia. Secondo il metodo GRADE, la forza con cui raccomandare o non raccomandare un intervento deve tener conto di:

1. qualità complessiva delle prove di efficacia così come emerse dalle sintesi
2. bilancio tra il beneficio prodotto dall'intervento ed il danno, in termini di effetti negativi.

Tabella - Metodo GRADE: tabella di valutazione della qualità degli studi

Qualità delle prove	Disegno di studio	↓ Diminuire la categoria di attribuzione se:	↑ Aumentare la categoria di attribuzione se:
ALTA	Studio randomizzato (RCT)	Validità dello studio (rischio di bias): - 1 Limitazioni gravi - 2 Limitazioni molto gravi	Associazione intervento-outcome: + 1 Associazione forte (se RR* >2 o RRR* 50% sulla base di prove concordanti da due o più studi osservazionali, senza alcun fattore di confondimento plausibile) + 2 Associazione molto forte (RRR* 80% o RR* 5-10)
MODERATA		Incoerenza (Inconsistency): - 1 Grave incoerenza dei risultati di studi diversi sullo stesso quesito - 2 Incoerenza molto grave dei risultati di studi diversi sullo stesso quesito	
BASSA	Studio osservazionale	Trasferibilità dei risultati (Directness): - 1 Alcune incertezze - 2 Importanti incertezze	+ 1 Evidenza di gradiente dose-risposta
MOLTO BASSA		Imprecisione o dati insufficienti (Sparse data) - 1 Imprecisione grave - 2 Imprecisione molto grave Pubblicazione selettiva dei dati (Publication and reporting bias): - 1 Fortemente sospettabile - 2 Molto fortemente sospettabile	+ 1 Tutti i possibili fattori di confondimento e bias avrebbero ridotto l'effetto osservato (o avrebbero suggerito un effetto spurio se non si fosse osservato alcun effetto)

Le raccomandazioni possono essere formulate come segue:

- **Raccomandazione "forte"** (fortemente positiva o fortemente negativa):
 - l'intervento "è raccomandato" / "è fortemente raccomandato"
 - l'intervento "non è raccomandato" oppure "non deve essere utilizzato".
- **Raccomandazione "debole"** (debolmente positiva o debolmente negativa):
 - l'intervento "dovrebbe essere considerato" oppure "potrebbe essere utilizzato"
 - il trattamento "non dovrebbe essere considerato" oppure "non dovrebbe essere utilizzato".

Indicatori

Per ciascuna raccomandazione sono stati definiti, partendo da dati di prescrizione storici, specifici indicatori che consentiranno di monitorare la appropriatezza prescrittiva e il grado di applicazione delle raccomandazioni formulate.

La revisione di questo documento è prevista per **giugno 2016** (o prima di tale data, qualora importanti evidenze disponibili, anche relative a molecole di nuova introduzione sul mercato, lo rendessero necessario).

REVISIONE DELLA LETTERATURA

Pubblicazioni scientifiche selezionate

La letteratura è stata analizzata mediante una ricerca sistematica sul database bibliografico

MEDLINE focalizzata sugli **studi clinici randomizzati controllati (RCT)**. Poiché è stato reperito un numero limitato di studi, una cui analisi accurata era compatibile con le risorse disponibili, si è deciso di non estendere la ricerca alle revisioni sistematiche/metanalisi.

Tra le prove scientifiche reperite sono state considerate solo quelle che soddisfacevano i seguenti criteri pre-definiti:

- Studi clinici randomizzati controllati di pertinenza con l'argomento di interesse (confronti vs placebo o vs confronto attivo, che avessero incluso pazienti affetti da SM RR)
- lingua italiana o inglese
- presenza di almeno uno degli outcome votati dal GdL tra gli outcome primari o secondari dello studio.

Le ricerche bibliografiche sono state aggiornate a marzo 2015 (per dimetilfumarato e teriflunomide) e a giugno 2015 (per alemtuzumab). Le strategie di ricerca sono disponibili a richiesta.

