INDICE

1. INTRODUZIONE
1.1 Definizione
1.2 Epidemiologia
1.3 Fattori di rischio ed eziopatogenesi
1.4 Fisiopatologia
1.5 Presentazione clinica
1.6 Diagnosi
1.7 Terapia
2 MATERIALI E METODI
2.1 Finalità e processo
2.2 Selezione dei pazienti
2.3 Analisi statistica
2.4 Approvazione etica
3. RISULTATI
3.1 Caratteristiche di base dei pazienti
3.2 follow-up
3.3 questionario
4. DISCUSSIONE
4.1 Siponimod
4.2 Farmacodinamica
4.3 Farmacocinetica
4.4 Effetti negativi
4.5 Tolleranza e sicurezza
4.6 Efficacia e prove

4.7 questionario
5. CONCLUSIONE

1 INTRODUZIONE

1.1 Definizione

La sclerosi multipla (SM) è la malattia infiammatoria cronica autoimmune più diffusa del sistema nervoso centrale (SNC) caratterizzata da lesioni del SNC che possono portare a gravi disabilità fisiche o cognitive nonché a deficit neurologici, inoltre è punteggiata da lesioni complete o episodi parzialmente reversibili di disabilità neurologica, di solito della durata di giorni o settimane.[1] Sindromi tipiche d'esordio includono perdita della vista monoculare dovuta a neurite ottica, debolezza degli arti o perdita sensoriale dovuta a mielite trasversa, visione doppia dovuta a disfunzione dello stelo o atassia dovuta a una lesione cerebellare. In genere dopo circa 10 o 20 anni, in molte delle persone colpite si sviluppa un decorso clinico progressivo, che alla fine porta a una ridotta mobilità e cognizione. Attualmente ci sono molti trattamenti che modificano la malattia (DMT), ma essa rimane ad oggi non curabile.[2]

1.2 Epidemiologia

Nel 2013 c'erano 2,3 milioni di persone nel mondo affette da SM, ma questo numero è aumentato a 2,8 nel 2020; con un'incidenza di 300 nuove diagnosi di SM ogni giorno, in aumento nel tempo.[3]

La prevalenza di nuovi casi è più alta in Nord America (140/100.000 abitanti) ed Europa (108/100.000), e più bassa in Asia orientale (2,2/100.000 abitanti) e Africa subsahariana (2,1/100.000); pertanto è stata rilevata una sua peculiare

distribuzione geografica. In base a ciò, in Europa in particolare, è stato descritto un gradiente di prevalenza Nord-Sud per la distribuzione della malattia (maggiore al Nord, minore al Sud).

L'esordio avviene solitamente tra i 20 ei 40 anni di età, con un rapporto tra i sessi femmine/maschio di 2,45. Per quanto riguarda l'aspettativa di vita, il 70-88% dei pazienti è ancora vivo 25 anni dopo l'esordio clinico e il tempo mediano dall'esordio alla morte varia da 24 anni a > 45 anni. [4]

In particolar modo la Croazia appartiene ai paesi con la prevalenza più alta (oltre 100/100.000 abitanti), con un picco di 144/100.000 nelle regioni del Nord-Ovest.[5]

1.3 Fattori di rischio ed eziopatogenesi

Ad oggi l'eziopatogenesi della SM non è ben nota. Molto probabilmente è una malattia autoimmune innescata da fattori ambientali in persone con una predisposizione genetica. Quest'ultima ipotesi è stato dimostrata da studi familiari, che hanno rivelato una correlazione tra rischio e grado di parentela, supportata da studi sugli aplotipi HLA (HLA-DR2, HLA-DRB1*15) e sui geni coinvolti nella regolazione della risposta immunitaria.[6]

Sono stati descritti molti fattori ambientali: infezioni virali, infezioni da EBV in generale, che agiscono con un meccanismo di mimetismo molecolare; livelli più bassi di vitamina D che sono correlati con la latitudine e una minore esposizione alla luce solare e , infine, al fumo.[7]

1.4 Fisiopatologia

Il processo patologico inizia con una maggiore migrazione dei linfociti autoreattivi attraverso la barriera ematoencefalica (BEE). Il passaggio dalla sorveglianza immunitaria a una cascata patologica deriva da difetti di regolazione che consentono a queste cellule di instaurare una risposta immunitaria all'interno del SNC. Queste cellule autoreattive non vanno in apoptosi efficacemente, a causa della sovraespressione della β-arrestina 1 ed in seguito la produzione di interleuchine 17 e 22 compromettono l'integrità della BEE, consentendo la penetrazione dei linfociti autoreattivi, i quali portano poi ad infiammazione nel SNC, la principale causa di danno . La specificità antigenica di queste risposte immunitarie deve ancora essere chiarita, tuttavia molti studi hanno dimostrato che i linfociti T helper di tipo 1 (Th1) e T helper di tipo 17 (Th17) e le citochine pro-infiammatorie da essi prodotte hanno un ruolo fondamentale nella fisiopatologia della SM, invece i linfociti B svolgono un ruolo minore, e infine la disregolazione della risposta innata è coinvolta solo nelle fasi acute e nelle recidive.[8,9]

Di particolare importanza è il ligando Fas (FasL), prodotto dalle cellule linfocitarie. Questo ligando si lega ai recettori Fas [recettore della superficie cellulare che appartiene alla superfamiglia dei recettori del TNF] sulle cellule oligodendrocitarie che iniziano il processo di apoptosi di queste cellule (Figura 1).[10] Pertanto, il numero di cellule di sintesi della mielina si riduce, compromettendo la sintesi della guaina mielinica e, di conseguenza, la demielinizzazione, la formazione di placche multifocali nella sostanza bianca, per lo più diffuse nell'encefalo, meno spesso nel midollo spinale.

Nella fase iniziale della malattia, l'infiammazione e il danno mielinico possono essere seguiti da un parziale recupero, mentre la fase avanzata è caratterizzata da un danno assonale e neuronale irreversibile.[11]

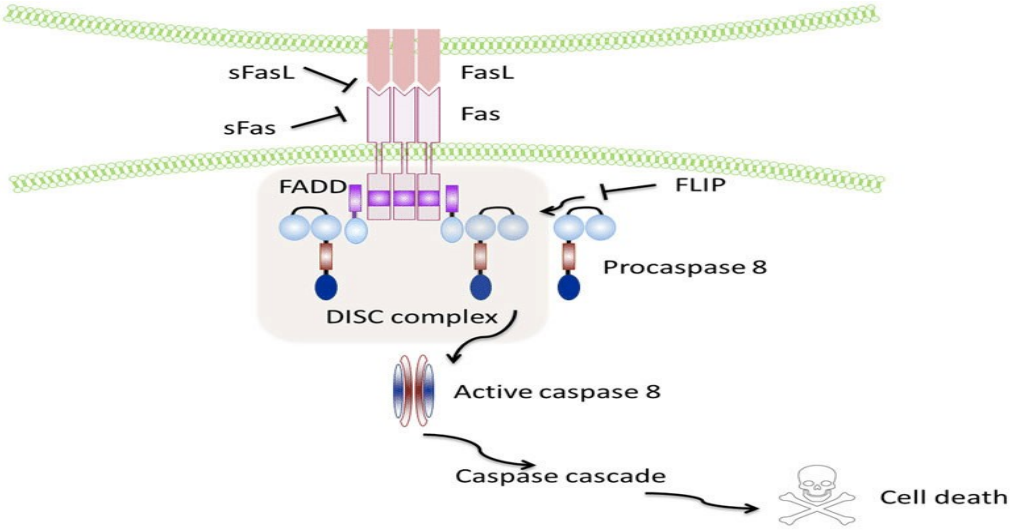

Figura 1:Pathway del Fas

1.5 Manifestazioni cliniche

I sintomi della SM, come anche la sua insorgenza, progressione e prognosi sono imprevedibili e incerti. Poiché questa malattia può interessare qualsiasi regione del SNC, può generare quasi tutti i sintomi neurologici. Inoltre, i sintomi variano notevolmente tra i pazienti e all'interno di un paziente nel tempo.

All'esordio la malattia può essere acuta, o subacuta, con deficit mono o multifocali, che possono andare in remissione o permanere.

I sintomi di esordio più comuni includono:

• Perdita sensoriale (cioè, parestesie) - di solito un disturbo precoce;

• Sintomi del midollo spinale (motorio) - crampi muscolari secondari a spasticità;

• Sintomi del midollo spinale (autonomi) - disfunzione vescicale, intestinale e sessuale;

• Sintomi cerebellari - triade di Charcot di disartria (linguaggio scansionato), nistagmo e tremore intenzionale;

•Neurite ottica;

• Miochimia facciale (contrazioni irregolari dei muscoli facciali);

• Sintomi oculari - Inclusa diplopia sullo sguardo laterale; questi si verificano nel 33% dei pazienti;

•Intolleranza al calore;

• Sintomi costituzionali - in particolare affaticamento (che si verifica nel 70% dei casi) e vertigini; l'affaticamento deve essere differenziato dalla depressione (che può però coesistere), dalla mancanza di sonno e dall'esaurimento da sforzo dovuto alla disabilità;

• Dolore: si verifica nel 30–50% dei pazienti a un certo punto della malattia;

• Difficoltà cognitive soggettive - Per quanto riguarda la capacità di attenzione, concentrazione, memoria e giudizio;

• Euforia - Meno comune della depressione;

• Disturbo bipolare o demenza franca: può manifestarsi in fase avanzata del decorso della malattia, ma a volte si riscontra al momento della diagnosi iniziale;

• Sintomi associati a mielite trasversa acuta parziale.

Questi sintomi, per essere considerati una manifestazione della SM, dovrebbero durare almeno 24 h, senza febbre, infezioni o qualsiasi altra malattia concomitante.

Possono verificarsi molte altre manifestazioni, per lo più con un'espressione parossistica.[12]

Descrizioni accurate del decorso clinico sono importanti per la comunicazione, la prognosi, il processo decisionale sul trattamento, di conseguenza quattro tipi principali di SM sono stati definiti dall'International Advisory Committee on clinical Trials of MS in base all'attività della malattia (tasso di recidive cliniche + imaging) e alla progressione della malattia (Figura 2):

• Sindrome clinicamente isolata

Denominata CIS (Sindrome Clinicamente Isolata), è caratterizzata dalla comparsa di un episodio neurologico (sintomo o segno), che dura almeno 24 ore ed è dovuto ad un processo demielinizzante del sistema nervoso centrale. Le persone con CSI non svilupperanno necessariamente la SM. Questo rischio, infatti, dipende da diversi fattori come il tipo di CSI, inclusa la presenza di lesioni cerebrali alla risonanza magnetica.

• Sclerosi multipla recidivante-remittente (RRMS)

La forma più comune di sclerosi multipla. Circa l'85% delle persone diagnosticate inizialmente presenta questa forma, caratterizzata da episodi acuti della malattia (ricadute) alternati a periodi di benessere completo o parziale (remissioni). La forma RR si può distinguere anche in attiva (presenza di recidive e/o evidenza di attività di malattia alla risonanza magnetica) o inattiva, nonché con peggioramento (accresciuto aumento dell'invalidità per un determinato periodo di tempo dopo una ricaduta) o senza peggioramento.

• Sclerosi Multipla Secondariamente Progressiva (SPMS)

È l'evoluzione della forma recidivante-remittente, molte delle persone inizialmente diagnosticate con la forma RR possono passare ad una forma secondaria progressiva, caratterizzata da una disabilità persistente che progredisce gradualmente nel tempo. La forma SP può anche essere suddivisa in attiva (presenza di recidive e/o evidenza di attività della malattia alla risonanza magnetica) o inattiva, nonché progressiva (evidenza oggettiva di peggioramento della malattia nel tempo, con o senza recidiva o segni di risonanza della malattia) o non progressivo.

• Sclerosi multipla Primariamente Progressiva (SMPP)

È caratterizzata da un peggioramento delle funzioni neurologiche fin dall'esordio dei primi sintomi, in assenza di vere e proprie ricadute o remissioni. Queste forme possono essere suddivise in attive (con ricadute occasionali e/o evidenza di attività della malattia alla risonanza magnetica) o non attive, nonché progressive (evidenza oggettiva di peggioramento della malattia nel tempo, con o senza recidiva o segni di risonanza dell'attività della malattia) o non progressivo. Circa il 15% delle persone con sclerosi multipla ha una forma prevalentemente progressiva.[13]

Inoltre è stata descritta una nuova sindrome radiologicamente isolata (RIS) per classificare i casi con anomalie della risonanza magnetica del cervello e/o del midollo spinale coerenti con lesioni della SM (non spiegate da un'altra diagnosi) o sintomi neurologici o anomalie riscontrate all'esame neurologico. Spesso queste persone hanno effettuato una risonanza magnetica a causa di altri sintomi, come il mal di testa, in cui sono emerse lesioni simili a quelle osservate nella SM. Tuttavia, circa la metà dei pazienti con diagnosi di RIS

ha sviluppato la SM entro 10 anni.[14]

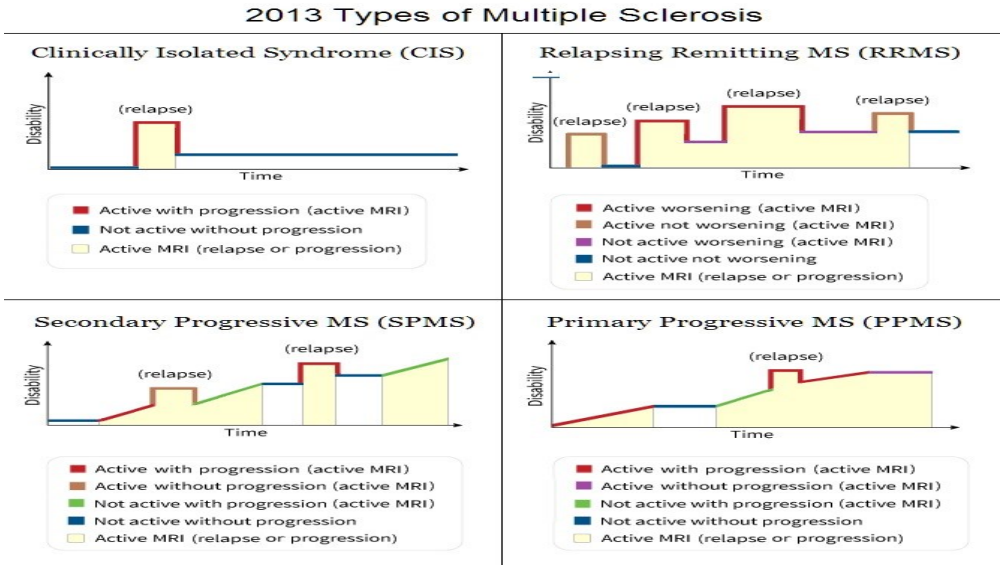

Figura 2: i 4 tipi of SM

1.6 Diagnosi

Non ci sono marcatori specifici o test specifici per la diagnosi di SM. La diagnosi di SM si basa su:

• Anamnesi ed esame neurologico: individuare con attenzione la possibile storia di un attacco (fase acuta), definito come un nuovo deficit neurologico di durata superiore alle 24 ore. Di solito, si sviluppa in modo sub acuto in 2-4 settimane e si risolve entro 6-8 settimane spontaneamente o con corticosteroidi. Per una indagine più scrupolosa e per la diagnosi differenziale è importante ricercare i segni di infezione oltre che l'anamnesi dei farmaci assunti e di malattie come diabete e malattie della tiroide, inoltre può essere utile una visita oculistica;

• Tecniche di imaging: la risonanza magnetica (RM) del SNC con gadolinio può presentare sia la natura delle lesioni (caratteristiche infiammatorie e demielinizzanti) per la diagnosi differenziale, sia la distribuzione delle lesioni

all'interno del SNC (evidenza di disseminazione nel tempo [DIT] e nello spazio [DIS] per gli ultimi criteri diagnostici). Nel dettaglio, le lesioni presenti a distribuzione asimmetrica o confluente sono ovoidali, localizzate a livello periventricolare con distribuzione perivenulare ortogonale;

• Analisi di laboratorio: analisi del sangue di base, come emocromo, vitamina D, elettroliti, test di funzionalità renale ed epatica, sedimentazione, PCR, B12, folati e Vit. D, Test di funzionalità tiroidea, profilo lipidico, sierologia virale (HIV, HCV, HBV), VDRL-RPR, ANA; se ANA positivo profilo ENA, anticorpi antifosfolipidi , anti-ds DNA; e analisi del liquido cerebrospinale consistente in biochimica di base del liquido cerebrospinale, test microbiologici, valutazione citopatologica e test per le IgG intratecali;

• Oltre a questi, quando necessario, possono essere eseguiti ulteriori test, come potenziali evocati o test cognitivi.[15]

La complessità e l'eterogeneità della presentazione clinica avevano portato nel 2001 allo sviluppo di criteri diagnostici per una diagnosi più rapida e accurata, diminuendo il rischio di diagnosi errate: i cosiddetti criteri McDonald sono stati poi revisionati nel 2005, 2010 e 2017. (Figure 3.1 e 3.2)[16]

Durante l'intera valutazione clinica, è importante tenere presente che molte altre condizioni possono simulare sintomi o segni di sclerosi multipla, (es. malattie infettive, disordini dismetabolici, malattie autoimmuni, sindromi neurologiche

paraneoplastiche ecc.), quindi tali condizioni dovrebbero essere escluse prima di confermare la diagnosi e iniziare il trattamento.[17]

2017 McDonald Criteria for the Diagnosis of Multiple Sclerosis

National Multiple Sclerosis Society — ECTRIMS European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis

Diagnosis of MS requires elimination of more likely diagnoses and demonstration of dissemination of lesions in the CNS in space and time. See Lancet Neurology paper* for details.

CLINICAL PRESENTATION	ADDITIONAL DATA NEEDED TO MAKE MS DIAGNOSIS
...in a person with a typical attack/CIS at onset	(see KEY below for definitions)
• ≥2 attacks and objective clinical evidence of ≥2 lesions • ≥2 attacks and objective clinical evidence of 1 lesion with historical evidence of prior attack involving lesion in different location	None. Dissemination in space (**DIS**) and dissemination in time (**DIT**) have been met.
• ≥2 attacks and objective clinical evidence of 1 lesion	**One** of these criteria: – **DIS:** additional clinical attack implicating different CNS site – **DIS:** ≥1 **symptomatic or asymptomatic** MS-typical T2 lesions in ≥2 areas of CNS: periventricular, **juxtacortical/cortical**, infratentorial or spinal cord
• 1 attack and objective clinical evidence of ≥2 lesions	**One** of these criteria: – **DIT:** additional clinical attack – **DIT:** simultaneous presence of both enhancing and non-enhancing **symptomatic or asymptomatic** MS-typical MRI lesions – **DIT:** new T2 or enhancing MRI lesion compared to baseline scan (without regard to timing of baseline scan) – **CSF-specific (i.e. not in serum) oligoclonal bands**
	CONTINUED ON REVERSE

Colored text= revisions compared to previous McDonald Criteria
KEY: CIS: clinically isolated syndrome **CNS:** central nervous system **CSF:** cerebrospinal fluid **DIS:** dissemination in space
DIT: dissemination in time **T2 lesion:** hyperintense lesion on T2-weighted MRI
*Thompson AJ, et al. Lancet Neurol 2017; online Dec 21. http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2.

Figura 3.1: Criteri McDonald

2017 McDonald Criteria for the Diagnosis of Multiple Sclerosis (continued)

CLINICAL PRESENTATION	ADDITIONAL DATA NEEDED TO MAKE MS DIAGNOSIS
...in a person with a typical attack/CIS at onset (continued)	(see KEY on reverse for definitions)
• 1 attack and objective clinical evidence of 1 lesion	**One** of these criteria: – **DIS:** additional attack implicating different CNS site – **DIS:** ≥1 MS-typical **symptomatic or asymptomatic** T2 lesions in ≥2 areas of CNS: periventricular, **juxtacortical/cortical**, infratentorial or spinal cord **AND** **One** of these criteria: – **DIT:** additional clinical attack – **DIT:** simultaneous presence of both enhancing and non-enhancing **symptomatic or asymptomatic** MS-typical MRI lesions – **DIT:** by new T2 or enhancing MRI lesion compared to baseline scan (without regard to timing of baseline scan) – **CSF-specific (i.e. not in serum) oligoclonal bands**
...in a person with progression of disability from onset	
• progression from onset	– 1 year of disability progression (retrospective or prospective) **AND** **Two** of these criteria: – ≥1 **symptomatic or asymptomatic** MS-typical T2 lesions (periventricular, **juxtacortical/cortical** or infratentorial) – ≥2 T2 spinal cord lesions – CSF-specific (i.e. not in serum) oligoclonal bands

The International Panel on Diagnosis of Multiple Sclerosis was convened under the auspices of the International Advisory Committee on Clinical Trials in MS, sponsored by the National MS Society and the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis.
More resources for clinicians: https://www.nationalmssociety.org/For-Professionals/Physicians
©2018 National Multiple Sclerosis Society 733 Third Avenue, New York, NY 10017-3288

Figura 3.2: Criteri McDonald

1.7 Terapia

Il trattamento in genere si concentra su:

• Trattare la forma acuta con corticosteroidi ad alto dosaggio, che possono accelerare i tempi di guarigione degli attacchi acuti, tuttavia non ci sono prove di

alterazione della progressione delle malattie. Nei casi più gravi può essere presa in considerazione la plasmaferesi;

• La gestione sintomatica, per evitare complicazioni e preservare la qualità della vita (QoL), può comprendere vari tipi di farmaci, a seconda dei sintomi che il paziente sviluppa nel tempo (es. disfunzione vescicale e intestinale, affaticamento, depressione ecc.)[18]

• Terapie modificanti la malattia: questi farmaci sono gli unici in grado di modificare il decorso della SM attraverso la soppressione o la modulazione della funzione immunitaria. La loro attività immunomodulante riduce il tasso di recidive, riduce l'accumulo di lesioni MRI e stabilizza, ritarda e in alcuni casi migliora leggermente la disabilità.

Il primo approvato furono gli interferoni, seguiti dal glatiramer acetato. Questi farmaci riducono modestamente la frequenza delle ricadute della SM. Successivamente sono stati sviluppati e approvati molti altri farmaci mirati a specifiche vie molecolari come Fingolimod e Siponimod (SYP), modulatori del recettore della sfingosina 1-fosfato (S1PR); Ocrelizumab e Ofatumumab, farmaci che riducono le cellule B anti-CD20; Natalizumab, inibitore dell'integrina a4b1 ecc.[19]

2 MATERIALI E METODI

2.1 Obiettivo

Ad oggi l'efficacia di SYP è stata valutata solo in un trial clinico (EXPAND) [20]. Gli studi randomizzati controllati rappresentano oggi lo standard per la valutazione del profilo di sicurezza ed efficacia di un nuovo farmaco; tuttavia hanno dei limiti poiché i loro risultati non possono essere generalizzabili alla popolazione, dati i forti criteri di inclusione ed esclusione per l'arruolamento dei pazienti, i criteri di randomizzazione e le tempistiche rigorosa dello studio. Per questo motivo è fondamentale raccogliere dati reali sull'efficacia e la sicurezza del trattamento nella popolazione di pazienti non selezionati. Anche se soggetti a pregiudizi, gli studi osservazionali forniscono ancora informazioni cruciali sui risultati di una determinata terapia nella pratica clinica reale. Pertanto, l'obiettivo di questo studio è stato valutare l'efficacia di SYP in uno scenario clinico reale, considerando anche la soddisfazione dei pazienti, fornendo loro un questionario sul farmaco, in quanto l'outcome riferito dal paziente (PRO) sta acquisendo interesse nella ricerca clinica e nella possibile scelta tra possibili terapie alternative.

2.2 Selezione del paziente

Abbiamo identificato i pazienti con diagnosi di SPMS che hanno iniziato il trattamento con SYP e si sono rivolti al Centro sclerosi multipla di KBC Split. Solo i pazienti con trattamento ≥ 6 mesi sono stati inclusi. Tutti i dati clinici sono stati derivati da referti medici ed includevano dati relativi a ricadute cliniche, tossicità

da farmaci, esame neurologico standardizzato e valutazione del punteggio EDSS. Inoltre, i dati derivanti dalle RM, eseguite prima e dopo l'inizio del trattamento con SYP, sono stati considerati anche per rilevare eventuali sospetti di recidiva o malattia attiva. Oltre a ciò, è stato aggiunto un questionario sulla soddisfazione del trattamento per valutare la QoL dei pazienti e per valorizzare la loro opinione e feedback sul SYP.

La recidiva clinica è stata definita come la presenza di sintomi neurologici nuovi o in peggioramento che si verificano ≥30 giorni dopo l'insorgenza di una precedente recidiva, della durata di ≥24 ore in assenza di febbre o infezione, accompagnati da un deterioramento oggettivato dello stato neurologico. [21]

Il peggioramento della disabilità è stato definito come un aumento di ≥1,5 punti (se il punteggio EDSS di base era 0), un aumento di ≥1,0 punti (se il punteggio EDSS di base era <5,5) o un aumento di ≥0,5 punti (se punteggio EDSS basale ≥5,5), confermato 6 mesi dopo.[22]

L'attività radiologica è stata definita come la comparsa di ≥1 lesione captante il gadolinio in un'immagine pesata in T1 post-contrasto o la comparsa di ≥1 nuova lesione iperintensa della sequenza pesata in T2 rispetto alle scansioni precedenti.[23]

Altri test, come il Timed 25-Foot Walk, non sono stati inclusi a causa di una potenziale variabilità nell'esito, in una popolazione, composta da pazienti affetti SPMS, globalmente meno attive e con disabilità più gravi, spesso con ausili per la deambulazione, che possono ridurre la sensibilità di questa misura. [24]

Inoltre, in merito al questionario, si è deciso di utilizzare una forma abbreviata del Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM)[25], che coprisse 4

parametri: efficacia, effetti collaterali, comodità, soddisfazione. Nel dettaglio è stato chiesto:

1. Quanto sei soddisfatto o insoddisfatto del modo in cui il farmaco allevia i sintomi?

□1 Estremamente insoddisfatto

□2 Molto insoddisfatto

□3 Insoddisfatto

□4 Abbastanza soddisfatto

□5 Soddisfatto

□6 Molto soddisfatto

□7 Estremamente soddisfatto

2.Hai riscontrato effetti collaterali? Se sì, quanto sono fastidiosi gli effetti collaterali dei farmaci che prendi per curare la tua condizione?

□1 Estremamente fastidioso

□2 Molto fastidioso

□3 Abbastanza fastidioso

□4 Un po' fastidioso

□5 Per niente fastidioso

3. In che misura gli effetti collaterali hanno influenzato la tua soddisfazione per l'esperienza con il farmaco?

□1 Estremamente

□2 Abbastanza

□3 Un po'

□4 Minimamente

□5 Per niente

4. Nel complesso, quanto sei sicuro che l'assunzione di questo farmaco sia una buona cosa per te?

□1 Per niente sicuro

□2 Poco sicuro

□3 Abbastanza sicuro

□ 4 Molto sicuro

□5 Estremamente sicuro

5. Tenendo conto di tutte le considerazioni fatte in precedenza, quanto sei soddisfatto o insoddisfatto di questo farmaco?

□1 Estremamente insoddisfatto

□2 Molto insoddisfatto

□ 3 Insoddisfatto

□4 Abbastanza soddisfatto

□5 Soddisfatto

□6 Molto soddisfatto

□7 Estremamente soddisfatto

2.3 Analisi statistica

I valori sono stati presentati come media ± deviazione standard (DS) o mediana (intervallo interquartile [IQR]) per variabili continue e come numero (%) di

soggetti per variabili categoriali. I confronti univariati sono stati effettuati attraverso il test di Mann-Whitney o il test del chi quadrato, a seconda dei casi.

I risultati sono stati considerati significativi per un valore $p < 0,05$.

2.4 Approvazione dello studio

Il comitato etico locale ha approvato questo studio.

3 RISULTATI

3.1 Caratteristiche di base dei pazienti

Sono stati inclusi nello studio 10 pazienti, di cui 5 (50%) donne, con un'età di 55 (46-60) anni, un punteggio EDSS di 6,0 (6,0-6,5) all'inizio del trattamento, un'età alla diagnosi di SM di 37 (35-44) anni e 1 (0-1) recidiva nei 12 mesi precedenti. (Tabella 1)

3.2 Follow-up

Il follow-up è stato di 21,5 mesi (12-27), durante i quali si è verificata 1 interruzione del trattamento a causa degli effetti collaterali del trattamento (linfopenia grave). Durante il follow-up abbiamo rilevato alcuni effetti collaterali come bradicardia, linfopenia di vario grado e un aumento delle transaminasi. La linfopenia moderata è stata definita come conta linfocitaria assoluta di 0,31-1,0 × 109/L, mentre la linfopenia grave come conta assoluta dei linfociti ≤0,3 × 109/L.[26,27]

Tutti gli effetti collaterali sono in linea con quanto già descritto in letteratura nel contesto dell'uso di farmaci per la modulazione del recettore S1P.[28]

Inoltre, abbiamo valutato se si fosse verificato o meno un peggioramento della disabilità (Figura 4): nel dettaglio dopo 6 mesi non sono state rilevate variazioni significative di EDSS o alla MRI; dopo 12 mesi il 28,5% di pazienti ha avuto un aumento del punteggio alla scala EDSS; dopo 24 mesi l'80% dei pazienti ha avuto un aumento del punteggio alla scala EDSS, nel 33% dei casi, sono comparse nuove lesioni alla RM. (Tabella 2)

Il peggioramento della disabilità a 12 mesi di follow-up era più pronunciato nei pazienti più giovani (50 anni [44-56]) e con un'età più giovane alla diagnosi 36 (35-37), ma tali differenze non sono risultate statisticamente significative. Al contrario, l'appartenenza al sesso femminile (3 [60%]), un punteggio più basso alla scala EDSS (6,0 [5,5-6,0]) e un tasso di recidive cliniche più basso nei 12 mesi precedenti l'inizio di SYP (0 [0-1]) sono risultati più comuni nei pazienti che hanno presentato un peggioramento della disabilità al follow-up a 12 mesi ($p<0,05$) (Tabella 3, Figura 5)

Tabella 1: caratteristiche dei pazienti all'inizio della terapia

Variable	**Patients (n=10)**
età	55 [46-60]
sesso femminile	5 (50)
età alla diagnosi	37 [35-44]
EDSS score	6.0 [6.0-6.5]
Numero di ricadute cliniche nei 12 mesi precedenti	0 [0-1]

Data are median [interquartile range] for continuous and n (%) for categorical variables.

Tabella 2: Follow-up

Mesi totali di follow-up	21.5 [12-27]
EDSS	
6 mesi	6.0 [6.0-6.5]
12 mesi	6.5 [6.0-6.5]
24 mesi	6.5 [6.0-6.5]
Peggioramento della disabilità comparato con l'inizio della terapia*	
6 mesi	0/8
12 mesi	2/7

24 mesi	4/5
Nuova lesione alla RM	
12 mesi	0/4
24 mesi	1/3
Interruzione del SYP durante il follow-up	1/10
Effetti collaterali/ anormalità negli esami laboratoristici	
Bradycardia	2/10
Moderate lymphopenia	7/10
Severe lymphopenia	2/10
Mild increase in transaminases	3/10

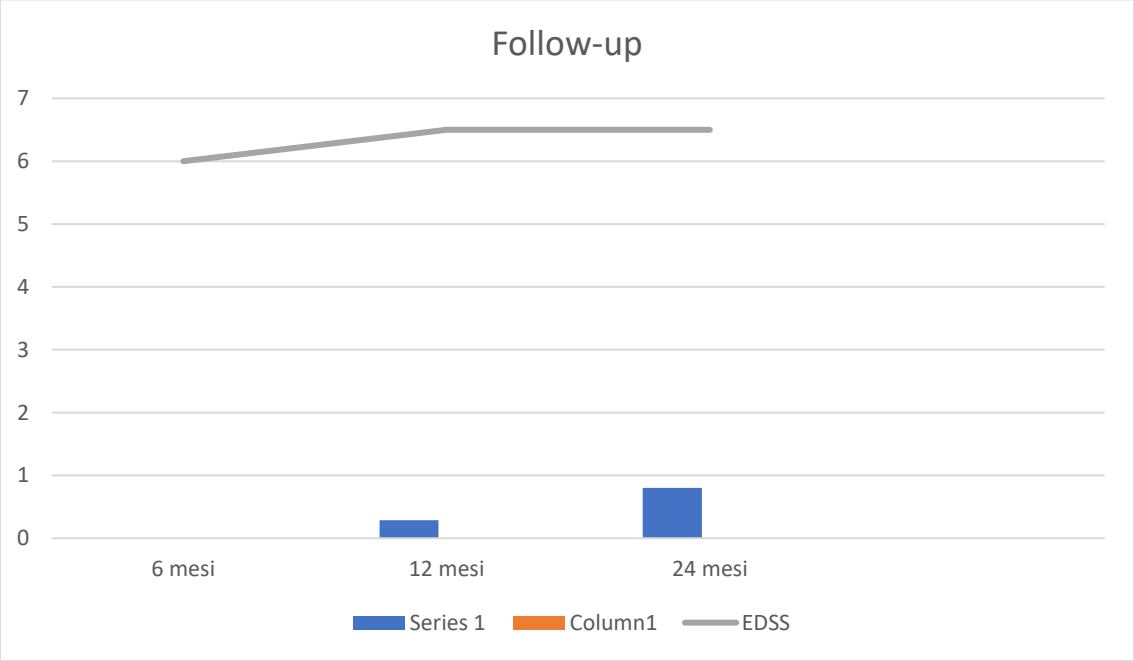

Figura 4: evoluzione della disabilità

Tabella 3: caratteristiche dei pazienti dopo 12 mesi

Variabili	12-month disability worsening		p value
	Yes	No	
età	50 [44-56]	54 [46-60]	0.699
sesso femminile	3 (60)	0 (0)	0.147
età alla diagnosi	36 [35-37]	43 [14-48]	0.699
EDSS score all'inizio del trattamento	6.0 [5.5-6.0]	6.5 [6.0-6.5]	0.052
Numero di recidive cliniche nei precedent 12 mesi	0 [0-1]	1 [1-1]	0.074

3.3 questionario

Il questionario è stato fatto su 9 pazienti, dato che uno aveva interrotto il trattamento con SYP; alla prima domanda la media dei punteggi è stata 3,5 (+/- 0,72); alla seconda di 3,7 (+/- 0,75), considerando anche che 2 pazienti non hanno riportato alcun effetto collaterale; alla terza 3,5 (+/- 0,53); alla quarta 2,2 (+/- 1,09); alla quinta 4,2 (+/- 0,97) (Figure 6.1 e 6.2).

Domande	Paziente 1	Paziente 2	Paziente 3	Paziente 4	Paziente 5
Domanda 1	3	4	3	4	3
Domanda 2	4	4	5	3	3
Domanda 3	4	4	4	3	3
Domanda 4	1	3	1	3	2
Domanda 5	3	5	3	4	4

Figura 6.1: risposte dei pazienti alle domande del questionario

Domande	Paziente 6	Paziente 7	Paziente 8	Paziente 9
Domanda 1	5	3	4	3
Domanda 2	/	4	/	3
Domanda 3	/	4	/	3
Domanda 4	4	2	3	1
Domanda 5	6	4	5	1

Figura 6.2: risposte dei pazienti alle domande del questionario

4 DISCUSSIONE

4.1 Siponimod

SYP è un modulatore del S1PR indicato per il trattamento di pazienti adulti con SPMS con malattia attiva evidenziata da recidive o lesioni caratteristiche alla RM dell'attività infiammatoria. [29]

4.2 Farmacodinamica

• Sistema immunitario: induce una riduzione dose-dipendente della conta linfocitaria nel sangue periferico entro 6 ore dalla prima dose, causata dal sequestro reversibile dei linfociti nei tessuti linfoidi. Con il dosaggio giornaliero continuativo, la conta dei linfociti continua a diminuire, raggiungendo una conta linfocitaria mediana al nadir (IC 90%) di circa 0,560 (0,271-1,08) cellule/nL in un tipico CYP2C9*1/*1 o *1/*2. Una bassa conta linfocitaria viene mantenuta con un dosaggio giornaliero cronico. La conta dei linfociti è tornata all'intervallo normale nel 90% dei pazienti entro 10 giorni dall'interruzione della terapia;

• Cuore: SYP provoca una riduzione transitoria della frequenza cardiaca e della conduzione atrioventricolare all'inizio del trattamento;

Lo studio sull'intervallo QT ha mostrato un prolungamento dell'intervallo QTc in assenza di dose ed esposizione.

• Funzione polmonare: sono state osservate riduzioni dose-dipendenti del volume espiratorio forzato assoluto in un 1 secondo.

4.3 Farmacocinetica

• Via di somministrazione: orale, indipendentemente dall'assunzione di cibo;

• Assorbimento: il tempo (Tmax) per raggiungere le concentrazioni plasmatiche massime (Cmax) dopo la somministrazione orale di forme di dosaggio orale a rilascio immediato di SYP è stato di circa 4 ore. La biodisponibilità orale assoluta di SYP è di circa l'84%. Dopo la somministrazione di SYP 2 mg una volta al giorno per 10 giorni, al giorno 10 sono state osservate una Cmax media di 30,4 ng/mL e un'area media sotto l'intervallo di sovradosaggio della curva concentrazione plasmatica-tempo (AUCtau) di 558 h*ng/mL. Tale condizione è stata raggiunta dopo circa 6 giorni di somministrazione una volta al giorno di SYP.

• Distribuzione: SYP si distribuisce ai tessuti corporei con un volume medio di distribuzione di 124 L. La frazione di SYP trovata nel plasma è del 68%.

• Eliminazione: SYP è metabolizzato principalmente tramite CYP2C9 (79,3%), seguito da CYP3A4 (18,5%).

• Escrezione: l'emivita di eliminazione è di circa 30 ore. SYP viene eliminato dalla circolazione sistemica principalmente a causa del metabolismo e della successiva escrezione bilio-fecale.

4.4 Reazioni avverse

• Infezioni: cause della riduzione dose dipendente della conta dei linfociti periferici;

• Edema maculare, che si manifesta principalmente entro i primi quattro mesi di terapia;

• Bradiaritmia e Ritardi di conduzione atrioventricolare (AV): per lo più entro 6 ore dalla somministrazione;

• Effetti Respiratori: riduzione dose dipendente del FEV1 entro tre mesi;

• Lesione epatica: aumento delle transaminasi;

• Aumento della pressione sanguigna: aumento di 3 mmHg della sistolica; 1,2 di diastolica;

• Rischio fetale: contraccezione indicata per evitare la gravidanza durante e per 10 giorni dopo l'interruzione di SYP;

• Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile: quando si passa da farmaci con effetti immunitari prolungati, è necessario considerare l'emivita e la modalità d'azione di questi farmaci;

• Effetti immunosoppressori additivi non intenzionali derivanti da un precedente trattamento con terapie immunosoppressive o immunomodulanti:

• Grave aumento della disabilità dopo l'interruzione della terapia, raramente riportato;

• Effetti sul sistema immunitario dopo l'interruzione della terapia: SYP rimane nel sangue per un massimo di dieci giorni, tuttavia alcuni effetti farmacodinamici potrebbero persistere fino a tre o quattro settimane dopo l'ultima dose.

4.5 Tollerabilità e sicurezza

• Controindicazioni: Ipersensibilità al principio attivo, o all'arachide, alla soia o ad uno qualsiasi degli eccipienti, sindrome da immunodeficienza; storia di leucoencefalopatia multifocale progressiva o meningite criptococcica; malattie

maligne attive; insufficienza epatica grave (classe Child-Pugh C); pazienti che nei 6 mesi precedenti hanno avuto un infarto del miocardio (IM), angina pectoris instabile, ictus/attacco ischemico transitorio (TIA), insufficienza cardiaca scompensata (che ha richiesto un trattamento ospedaliero), o classe III/IV della New York Heart Association (NYHA); pazienti con una storia di blocco atrioventricolare (AV) di secondo grado Mobitz tipo II, blocco AV di terzo grado, blocco cardiaco seno-atriale o sindrome del seno malato; pazienti omozigoti per il genotipo CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3); durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non usano una contraccezione efficace.

• Interazione farmacologica: terapie antineoplastiche, immunomodulanti o immunosoppressive; farmaci antiaritmici, farmaci che prolungano l'intervallo QT, farmaci che possono ridurre la frequenza cardiaca; beta-bloccanti; inibitori e induttori di CYP2C9 e CYP3A4, vaccinazioni (i vaccini vivi attenuati dovrebbero essere evitati)

• Sovradosaggio: in soggetti sani, la singola dose massima tollerata è di 25 mg.

• Valutazioni prima dell'inizio del trattamento:

- Determinazione del genotipo del CYP2C9;
- Emocromo completo;
- Valutazione oftalmologica: ottenere una valutazione del fondo oculare, compresa la macula;
- Valutazione cardiologica: ottenere un elettrocardiogramma per determinare se sono presenti anomalie di conduzione preesistenti. Nei

pazienti con determinate condizioni preesistenti, si raccomanda il consulto di un cardiologo e il monitoraggio della prima dose;

- Determinare se i pazienti stanno assumendo farmaci che potrebbero rallentare la frequenza cardiaca o la conduzione atrioventricolare (AV), se i pazienti stanno assumendo terapie antineoplastiche, immunosoppressive o immunomodulanti, o se esiste una storia di uso precedente di questi farmaci, considerare possibili effetti immunosoppressivi additivi non intenzionali prima dell'inizio del trattamento;
- Vaccinazioni: valutare gli anticorpi contro il virus della varicella zoster (VZV) prima di iniziare la SYP;
- Valutare i livelli di transaminasi e bilirubina;

• Inizio del trattamento: il trattamento deve essere iniziato con una titolazione della durata di 5 giorni. Il trattamento inizia con 0,25 mg una volta al giorno nei giorni 1 e 2, seguiti da dosi una volta al giorno di 0,5 mg il giorno 3, 0,75 mg il giorno 4 e 1,25 mg il giorno 5, per raggiungere la dose di mantenimento di SYP prescritta dal paziente (2 mg) a partire dal giorno 6.[30]

4.6 Efficacia e Trials

L'efficacia di SYP è stata dimostrata nello studio EXPAND, uno studio randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, controllato con placebo, time-to-event, in pazienti senza evidenza di recidiva nei 3 mesi precedenti l'arruolamento nello studio, e un punteggio EDSS di 3,0-6,5 all'inizio dello studio.

L'endpoint primario dello studio era il la progressione della disabilità confermata (CDP) a 3 mesi, definito come un aumento di almeno 1 punto rispetto al basale dell'EDSS (aumento di 0,5 punti per i pazienti con EDSS al basale di 5,5 o superiore) sostenuto per 3 mesi. Gli endpoint aggiuntivi includevano il tasso di recidiva annualizzato (ricadute/anno) e le misurazioni con RM dell'attività della malattia infiammatoria.

Risultati: SYP è risultato superiore al placebo nel ridurre il rischio di CDP sulla base di un'analisi del time-to-event (rapporto di rischio 0,79, p <0,0134). Non ha ritardato significativamente il tempo al 20% di deterioramento del Timed 25-Foot Walk, rispetto al placebo. I pazienti trattati con SYP hanno avuto una riduzione relativa del 55% del tasso di recidiva annualizzato, rispetto ai pazienti trattati con placebo (valore p nominale < 0,0001). Sebbene SYP abbia avuto un effetto significativo sulla progressione della disabilità rispetto al placebo nei pazienti con SPMS attiva (definiti come pazienti con SPMS con una recidiva di SM nei 2 anni precedenti lo studio), il suo effetto nei pazienti con SPMS non attiva non è stato statisticamente significativo [19,26].

È interessante notare che altri due studi connessi allo studio principale[31,32], un'estensione open-label e uno post hoc, hanno fornito maggiori informazioni sugli effetti di SYP: in linea con i risultati di EXPAND, SYP ha anche ridotto l'attività infiammatoria della malattia, come riportato dai referti MR e dal tasso di perdita di volume cerebrale con un effetto importante nei partecipanti con SPMS attivo, in cui è stato mostrato un maggiore miglioramento della velocità di

elaborazione cognitiva. Questi dati sono coerenti con gli studi preclinici che hanno dimostrato la rimielinizzazione e gli effetti neuroprotettivi diretti di SYP, anche indipendenti dall'infiammazione[33] e con diversi studi che supportano un doppio meccanismo d'azione di SYP che agisce sia a livello periferico che centrale per colpire l'infiammazione e la neurodegenerazione /mielinizzazione[34,35].

Inoltre, nello studio open-label, dato un periodo di follow-up più lungo, è stato rilevato un effetto statisticamente significativo di SYP anche nei partecipanti con SPMS non attivo, che sembrano progredire più lentamente rispetto a quelli con SPMS attivo.

I risultati del nostro studio sono in linea con lo studio EXPAND e gli altri studi sopra citati, con alcune differenze: per quanto riguarda l'endpoint primario, CDP confermata a 3 mesi, non ci sono state modifiche clinicamente significative sulla CDP nei primi 3 mesi , e così è stato anche per i primi 6 mesi; solo dopo 12 mesi di follow-up si è verificato un aumento clinicamente significativo dell'EDSS. Dopo 24 mesi si è rilevato un aumento dell'EDSS nell'80% dei pazienti e la presenza di nuove lesioni alla RM.

Per quanto riguarda l'efficacia, abbiamo rilevato un effetto più pronunciato nei pazienti con SPMS attiva, con un legame non statisticamente significativo con l'età, più era vecchio il paziente, meno era colpito da peggioramento della disabilità, e l'età avanzata alla diagnosi: questi risultati non sono allineati con gli studi precedenti, poiché solitamente la SPMS attiva è presente in pazienti più giovani con un esordio precoce della SM e, dato che la plasticità neuronale e la riserva adattativa funzionale del cervello diminuiscono con l'aumentare dell'età e

della durata della malattia, generalmente tali pazienti (essendo più giovani e/o con una durata della malattia più breve rispetto ai partecipanti con SPMS non attivo) hanno una maggiore riserva neurologica e quindi una CDP attenuata indipendentemente dall'effetto del farmaco.

Il profilo di sicurezza e tollerabilità era in linea ai risultati dello studio EXPAND: il trattamento è iniziato con una valutazione preventiva dei pazienti, seguita da una titolazione della dose e un follow-up clinico e di laboratorio a lungo termine che ha mostrato effetti avversi/risultati di laboratorio comparabili al trail, con un solo caso di interruzione del trattamento per grave linfopenia. In conclusione, il trattamento con SYP è stato generalmente ben tollerato.

4.7 Questionario

Il questionario ha riportato risultati contrastanti riguardo i vari parametri analizzati:

1) In merito all'efficacia, indagata come sollievo dai sintomi, i pazienti hanno espresso un giudizio tra il poco soddisfatto e l'insoddisfatto;
2) In merito agli effetti collaterali, indagati innanzitutto con la loro presenza e poi come loro gravità e impatto sulla soddisfazione del farmaco, il giudizio è stato globalmente positivo, con un impatto minimo sulla qualità di vita e sull'esperienza terapeutica con il SYP e 2 casi di assenza completa degli stessi; risultati in linea con la buona tollerabilità del farmaco;
3) In merito al comfort, indagato come fiducia e sicurezza riposta nell'effetto del farmaco, le risposte sono state variabili, esprimendo una generale sfiducia nei possibili effetti benefici di SYP, giustificabile dal fatto che tali

pazienti sono stati seguiti per un follow-up breve, se comparato a quello dei pazienti dello studio open-label, dove, almeno da un punto di vista clinico, c'è stata una più robusta evidenza di efficacia di SYP;

4) In merito alla soddisfazione, indagata per ultima tenendo quindi conto di tutte le considerazioni fatte prima, c'è stata anche qui un certo grado di variabilità nelle risposte, evidenziando comunque una globale soddisfazione.

Va in conclusione citato, per completezza, lo studio AMASIA, uno studio prospettico a lungo termine non interventistico tedesco sul SYP, la cui fine è prevista nel 2025[36]: le novità di questo studio, oltre che di essere basato su uno scenario real-world, che quindi considera pazienti senza stringenti criteri di inclusione, sono i diversi end point con i quali si vogliono superare i limiti del trial EXPAND: in primis un follow-up più; inoltre un end point primario con CDP a 6 mesi e non più a 3, con misurazioni che annoverano non solo la scala EDSS, considerata da sola poco sensibile, ma anche il symbol digit modalities test (SDMT), strumento più fine nel misurare il declino cognitivo[37]; end point secondari includono la valutazione della QoL, l'aderenza alla terapia con SYP come anche altri aspetti socio-economici attinenti ad essa; tutto ciò in linea con una visione della terapia della MS sempre più incentrata sul paziente e sulle sue necessità[38].

5 CONCLUSIONI

In questo studio abbiamo valutato l'utilità clinica di SYP per il trattamento della SPMS in un contesto reale e i suoi risultati hanno confermato l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di SYP ritardando la CDP e i segni radiologici e clinici di attività per un tempo più lungo rispetto ai risultati del trial.

Tuttavia, lo scarso numero di pazienti nella coorte selezionata, il breve lasso di tempo del follow-up e il non aver considerato i potenziali effetti delle precedenti terapie nei risultati, impongono la necessità di condurre nuovi studi.

Un nuovo studio, programmato per un follow-up di 10 anni, è già in corso per una migliore comprensione dell'efficacia del SYP nei pazienti con SPMS non attivo e del suo ruolo nel ridurre la neuroinfiammazione e la CDP a lungo termine. Ulteriori sforzi dovrebbero essere compiuti nella progettazione di studi che includono altre variabili, come l'associazione e le interazioni di SYP con altri farmaci.

Bibliografia

1. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. *Eur J Neurol*. 2019;26(1):27-40. doi:10.1111/ene.13819

2. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2018;378(2):169-180. doi:10.1056/NEJMra1401483

3. Kingwell E, Marriott JJ, Jetté N, et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC Neurol*. 2013;13:128. doi:10.1186/1471-2377-13-128

4. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Revue Neurologique*. 2016;172(1):3-13. doi:10.1016/j.neurol.2015.10.006

5. Benjak T, Štefančić V, Draušnik Ž, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Croatia: data from national and non-governmental organization registries. *Croat Med J*. 2018;59(2):65-70. doi:10.3325/cmj.2018.59.65

6. Ramagopalan SV, Dobson R, Meier UC, Giovannoni G. Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways. *The Lancet Neurology*. 2010;9(7):727-739. doi:10.1016/S1474-4422(10)70094-6

7. Waubant E, Lucas R, Mowry E, et al. Environmental and genetic risk factors for MS: an integrated review. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019;6(9):1905-1922. doi:10.1002/acn3.50862

8. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008;372(9648):1502-1517. doi:10.1016/S0140-6736(08)61620-7

9. Lassmann H. Multiple Sclerosis Pathology. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(3):a028936. doi:10.1101/cshperspect.a028936

10. Fas–Fas Ligand: Checkpoint of T Cell Functions in Multiple Sclerosis. Accessed March 9, 2022. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5037862/

11. Ghasemi N, Razavi S, Nikzad E. Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Symptoms, Diagnoses and Cell-Based Therapy. *Cell J*. 2017;19(1):1-10.

12. Christopher Luzzio. “Multiple Sclerosis Clinical Presentation.” Published online 2022. https://emedicine.medscape.com/article/1146199-clinical

13. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology*. 2014;83(3):278-286. doi:10.1212/WNL.0000000000000560

14. Lebrun-Frenay C, Kantarci O, Siva A, et al. Radiologically Isolated Syndrome: 10-Year Risk Estimate of a Clinical Event. *Annals of Neurology*. 2020;88(2):407-417. doi:10.1002/ana.25799

15. Ford H. Clinical presentation and diagnosis of multiple sclerosis. *Clin Med (Lond)*. 2020;20(4):380-383. doi:10.7861/clinmed.2020-0292

16. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162-173. doi:10.1016/S1474-4422(17)30470-2

17. Ömerhoca S, Akkaş SY, İçen NK. Multiple Sclerosis: Diagnosis and Differential Diagnosis. *Noro Psikiyatr Ars*. 2018;55(Suppl 1):S1-S9. doi:10.29399/npa.23418

18. AJMC Current strategies in the treatment of Multiple Sclerosis. Accessed March 9, 2022. https://cdn.sanity.io/files/0vv8moc6/ajmc/8359bce051437313fdc4f57b191a3cb0fb90a0a9.pdf/A830_Current%2520Strategies%2520in%2520Treatment%2520of%2520MS.pdf

19. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *Am J Med*. 2020;133(12):1380-1390.e2. doi:10.1016/j.amjmed.2020.05.049

20. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2018;391(10127):1263-1273. doi:10.1016/S0140-6736(18)30475-6

21. Kalincik, T. (2015). Multiple Sclerosis Relapses: Epidemiology, Outcomes and Management. A Systematic Review. Neuroepidemiology, 44(4), 199–214.

22. Río J, Nos C, Tintoré M, Téllez N, Galán I, Pelayo R, Comabella M, Montalban X. Defining the response to interferon-beta in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. Ann Neurol. 2006;59(2):344-52.

23. Erbayat Altay E, Fisher E, Jones SE, Hara-Cleaver C, Lee JC, Rudick RA. "Reliability of classifying multiple sclerosis disease activity using magnetic resonance imaging in a multiple sclerosis clinic". JAMA Neurol. 2013;70(3):338-44.

24. Motl, R. W., Cohen, J. A., Benedict, R., Phillips, G., LaRocca, N., … Hudson, L. D. (2017). Validity of the timed 25-foot walk as an ambulatory performance outcome measure for multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal, 23(5), 704–710. Larson, R. D., Larson, D. J., Baumgartner, T. B., & White, L. J. (2013). Repeatability of the timed 25-foot walk test for individuals with multiple sclerosis. Clinical Rehabilitation, 27(8), 719–723.

25. Atkinson MJ, Sinha A, Hass SL, et al. Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM)©, using a national panel study of chronic disease. Health Qual Life Outcomes, 2004; Feb 26; 2:12.

26. • Einsele H, Ehninger G, Steidle M, Fischer I, Bihler S, Gerneth F, Vallbracht A, Schmidt H, Waller HD, Müller CA: Lymphocytopenia as an unfavorable prognostic factor in patients with cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation.Blood 82: 1672–1678, 1993.

27. Crippa F, Corey L, Chuang EL, Sale G, Boeckh M: Virological, clinical, and ophthalmologic features of cytomegalovirus retinitis after hematopoietic stem cell transplantation. Clin Infect Dis 32: 214–219, 2001.

28. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2010; 362: 387–401.

29. McGinley MP, Cohen JA. Sphingosine 1-phosphate receptor modulators in multiple sclerosis and other conditions. *Lancet*. 2021;398(10306):1184-1194. doi:10.1016/S0140-6736(21)00244-0

30. EMA. EMA drug sheet, product number EMEA/H/C/004712. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mayzent-epar-product-information_en.pdf

31. Cree BA, Arnold DL, Fox RJ, Gold R, Vermersch P, Benedict RH, Bar-Or A, Piani-Meier D, Rouyrre N, Ritter S, Kilaru A, Karlsson G, Giovannoni G, Kappos L. Long-term efficacy and safety of siponimod in patients with secondary progressive multiple sclerosis: Analysis of EXPAND core and extension data up to >5 years. Mult Scler. 2022 Sep;28(10):1591-1605. doi: 10.1177/13524585221083194. Epub 2022 Apr 5.

32. Gold R, Piani-Meier D, Kappos L, Bar-Or A, Vermersch P, Giovannoni G, Fox RJ, Arnold DL, Benedict RHB, Penner IK, Rouyrre N, Kilaru A, Karlsson G, Ritter S, Dahlke F, Hach T, Cree BAC. Siponimod vs placebo in active secondary progressive multiple sclerosis: a post hoc analysis from the phase 3 EXPAND study. J Neurol. 2022 Sep;269(9):5093-5104. doi: 10.1007/s00415-022-11166-z. Epub 2022 May 31.

33. Gentile A, Musella A, Bullitta S, et al. Siponimod (BAF312) prevents synaptic neurodegeneration in experimental multiple sclerosis. J Neuroinflammation 2016; 13: 207.

34. Bigaud M, Dahlke F, Hach T, et al. Dual mode of action of siponimod in secondary progressive multiple sclerosis: A hypothesis based on the relevance of pharmacological properties. In: ePoster P0317. ACTRIMS-

ECTRIMs, 11–13 September 2020, https://www.medcommshydhosting.com/ MSKnowledgecenter/ectrims/presentations/CPO/ P0317_Bugaud.pdf.

35. Hundehege P, Cerina M, Eichler S, et al. The nextgeneration sphingosine-1 receptor modulator BAF312 (siponimod) improves cortical network functionality in focal autoimmune encephalomyelitis. Neural Regen Res 2019; 14(11): 1950–1960.

36. Ziemssen T, Hoffmann O, Klotz L, Schreiber H, Weber MS, Rauser B Gaining First Insights on Secondary Progressive Multiple Sclerosis Patients Treated With Siponimod in Clinical Routine: Protocol of the Noninterventional Study AMASIA JMIR Res Protoc 2020;9(7):e19598.

37. A Novel Functional Composite Endpoint to Characterize Disease Progression in Patients with Secondary Progressive Multiple Sclerosis (S12.006) Ludwig Kappos, Patrick Vermersch, Bruce Cree, Ralph Benedict, Gavin Giovannoni, Amit Bar-Or, Ralf Gold, Sophie Arnould, Nicolas Rouyrre, Goeril Karlsson, Daniela Piani Meier, Frank Dahlke, Christian Wolf, Davorka Tomic, Robert Fox Neurology Apr 2019, 92 (15 Supplement) S12.006;

38. Sabsabi S, Mikhael E, Jalkh G, Macaron G, Rensel M. Clinical Evaluation of Siponimod for the Treatment of Secondary Progressive Multiple Sclerosis: Pathophysiology, Efficacy, Safety, Patient Acceptability and Adherence. Patient Prefer Adherence. 2022;16:1307-1319