



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

**CARATTERIZZAZIONE CLINICA
DEI PAZIENTI CON SCLEROSI
MULTIPLA IN TERAPIA CON
FINGOLIMOD**

Relatore: Chiar.ma
Prof.ssa Simona Lattanzi

Tesi di Laurea di:
Stella Carletti

Anno Accademico 2019/2020

INDICE

CAPITOLO 1 : INTRODUZIONE	3
<i>1.1 Sclerosi Multipla: definizione ed epidemiologia</i>	3
<i>1.2 Patogenesi</i>	4
<i>1.3 Manifestazioni cliniche e fenotipi</i>	5
<i>1.4 Criteri diagnostici</i>	9
<i>1.5 Trattamento</i>	9
 CAPITOLO 2 : MATERIALI E METODI	 13
<i>2.1 Selezione dei pazienti</i>	13
<i>2.2 Analisi statistica</i>	14
<i>2.3 Protocollo di approvazione e consenso informato</i>	15
 CAPITOLO 3: RISULTATI	 16
 CAPITOLO 4: DISCUSSIONE	 20
<i>4.1 Meccanismo d'azione di fingolimod</i>	20
<i>4.2 Efficacia e sicurezza di fingolimod</i>	21
<i>4.3 Fingolimod nella pratica clinica</i>	23
 CAPITOLO 5: CONCLUSIONI	 27
 BIBLIOGRAFIA	 28

CAPITOLO 1

INTRODUZIONE

1.1 Sclerosi Multipla: definizione ed epidemiologia

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia autoimmune demielinizzante che colpisce il sistema nervoso centrale (SNC), responsabile di gravi disabilità fisiche e cognitive, tanto da poter essere considerata la causa più diffusa di disabilità neurologica.¹

Interessando oltre 2 milioni di persone nel mondo, è inoltre riconosciuta come la malattia infiammatoria del sistema nervoso centrale più comune nei giovani adulti.²

Pur essendo una patologia diagnosticata in tutto il mondo, i tassi di incidenza e prevalenza variano considerevolmente da regione a regione: questo è da attribuire ai differenti modelli di predisposizione genetica e alla diversa espressione di fattori ambientali che modulano il rischio di sviluppare la SM nella popolazione. In particolare, l'Europa è considerata una regione ad alta prevalenza per la SM (definita da Kurtzke come una prevalenza $\geq 30 / 100.000$), accogliendo più della metà della popolazione mondiale con diagnosi di questa malattia;³⁻⁴ inoltre negli ultimi cinque decenni si è verificato un aumento della prevalenza di malattia nel Nord America e in Europa, con elevata incidenza nella popolazione femminile e afroamericana.⁵ In Europa l'incidenza e la prevalenza della SM sono maggiori nel sesso femminile rispetto al sesso maschile e l'esordio della patologia si realizza generalmente tra i 20 e i 40 anni di età, con un picco del tasso di prevalenza intorno ai 50 anni. Meno dell'1% delle diagnosi di SM interessa l'età pediatrica e approssimativamente il 2-10% delle nuove diagnosi si verifica in pazienti di età superiore ai 50 anni.⁶

1.2 Patogenesi

L'eziologia della SM rimane ancora oggi non ben definita e chiarificata, ma può essere considerata una patologia multifattoriale: recenti scoperte hanno infatti portato alla luce il contributo di molteplici fattori di rischio per l'insorgenza della SM, dimostrando come, alla base della patogenesi della malattia, vi sia la combinazione tra suscettibilità genetica ed esposizione a fattori di rischio ambientali. Questi agenti sembrano infatti in grado di innescare una cascata di eventi nel sistema immunitario che portano alla morte delle cellule neuronali, accompagnata da demielinizzazione nervosa e disfunzione neuronale.¹

La patologia sembra esordire come una disregolazione cronica dell'omeostasi immunitaria, risultante da complesse interazioni tra predisposizioni genetiche, esposizioni ad agenti infettivi e fattori che determinano stati pro-infiammatori, tra cui fumo, obesità e scarsa esposizione al sole.⁷⁻⁸

Nell'ambito della patogenesi, l'infiammazione del SNC rappresenta la prima causa di danno nella SM: le cause primarie della distruzione della guaina mielinica sono rappresentate da zone multifocali di infiammazione, dovute a infiltrati focali di linfociti T e macrofagi e morte degli oligodendrociti. A questo segue la formazione di placche del SNC composte da cellule infiammatorie e loro prodotti, assoli demielinizzati e astrogliosi sia nella sostanza bianca sia nella sostanza grigia.¹⁻⁹ In particolare, il processo infiammatorio è promosso da cellule Th1 produttrici di IFN- γ e cellule Th17 secernenti IL 17 che, dopo essere state attivate in periferia, migrano nel sistema nervoso centrale, dove determinano demielinizzazione e successiva perdita assonale.

Nelle placche acute e croniche sono inoltre stati osservati recettori di IL-17, il cui ruolo è stato dimostrato da studi eseguiti su topi con deficit di IL-17 che hanno mostrato una riduzione della gravità clinica di malattia.

Anche il sistema immunitario innato svolge un ruolo immuno-patogeno importante non solo nell'avvio ma anche nella progressione della SM, promuovendo la differenziazione delle cellule Th1 e Th17, responsabili di eventi infiammatori acuti associati a recidive nella di malattia.¹⁰

1.3 Manifestazioni cliniche e fenotipi

Le lesioni demielinizzanti a carico del SNC influiscono sulla corretta trasmissione degli impulsi nervosi, portando a una disfunzione neuronale che clinicamente si esprime con un eterogeneo corredo sintomatologico (*Tabella 1*). I sintomi della SM sono imprevedibili e incerti e, poiché questa malattia può colpire qualsiasi regione del sistema nervoso centrale, può generare quasi tutti i sintomi neurologici, che si rivelano quindi notevolmente variabili non solo tra differenti pazienti ma anche all'interno dello stesso paziente nel corso del tempo. Tuttavia, alcune anomalie sembrano avere un ruolo dominante con maggiore effetto sulle abilità funzionali del paziente.

Nel dettaglio, i sintomi più diffusi e ubiquitari tra i pazienti con SM sono rappresentati da disturbi sensoriali, affaticamento, debolezza e atassia, presenti in oltre l'80% dei pazienti già entro il primo anno dall'esordio della malattia, in quanto direttamente connessi al processo di demielinizzazione e di perdita degli assoni. Una compromissione cognitiva minima o lieve può essere osservata in circa la metà dei pazienti entro il primo anno ed è destinata ad interessare circa il 50% dei pazienti che, nel corso della malattia, andranno incontro ad un progressivo declino cognitivo.

Non trascurabili sono anche le rilevanti conseguenze psicologiche e depressive legate all'isolamento sociale del paziente, come risultato di una spasticità che, interferendo con il fisiologico movimento degli arti, rende problematici i trasferimenti, di anomalie del sistema visivo e di disfunzioni sfinteriche urinarie e fecali che influiscono negativamente sulla qualità di vita e sull'autonomia del paziente.¹¹⁻¹²

Essendo la progressione della disabilità un evento clinico chiave nei pazienti con sclerosi multipla, è stato introdotto il sistema di valutazione Expanded Disability Status Scale (EDSS), con il quale si valuta il peggioramento della disabilità con incrementi di 0,5 punti da un punteggio base pari a 0 (normale stato neurologico) a un punteggio massimo pari a 10 (morte per SM). Senza trattamento, i pazienti con SM presentano livelli moderati di disabilità (EDSS 3) in media entro 8 anni dalla diagnosi e hanno bisogno di assistenza per camminare (EDSS 6) entro 15 anni dalla diagnosi.¹³

La SM può presentarsi sotto forma di diverse varianti cliniche, considerate importanti non soltanto per la prognosi ma anche per la scelta del trattamento. Tra i fenotipi di malattia si riconoscono: sclerosi multipla recidivante-remittente (SM-RR), sclerosi multipla primariamente progressiva (SM-PP), sclerosi multipla secondariamente progressiva (SM-SP) e sclerosi multipla progressiva con riacutizzazioni (SM-PR).

La SM-RR è la variante più comune (circa l'80% dei nuovi casi) ed è caratterizzata da recidive ricorrenti variabili in frequenza e gravità, dovute a insulti infiammatori a carico delle guaine mieliniche. Il paziente mostrerà un temporaneo peggioramento delle condizioni cliniche con disturbi del visus, parestesie e intorpidimento, episodi di affaticamento, spasticità, disturbi del sistema intestinale e urinario, seguiti da una regressione sintomatologica parziale o totale. Nella SM-RR non si verifica una progressione della disabilità durante i periodi intercritici.¹

Oltre il 50% dei pazienti con SM-RR progredisce, nei 10 anni successivi alla diagnosi, verso una forma di malattia secondariamente progressiva (SM-SP), che infatti è considerata come una seconda fase della patologia recidivante-remittente. La SM-SP è caratterizzata da almeno una ricaduta seguita da un progressivo peggioramento dei sintomi e della risultante disabilità.

La SM-PP è invece una variante poco comune della malattia, interessando solo il 10-15% delle diagnosi. A differenza delle due forme precedenti, si manifesta con una disabilità lentamente progressiva sin dall'esordio ma sono assenti le esacerbazioni acute; la maggior parte dei pazienti va incontro a un processo di mielopatia progressiva o disfunzione cerebellare ingravescente. Anche nella variante di SM-PR si assiste ad un decorso progressivo ab initio della patologia, che però può essere caratterizzato da sporadiche recidive di malattia.¹⁴

Tabella 1: Sintomi della Sclerosi Multipla

Distretto anatomico interessato	Sintomi più comuni
Funzioni piramidali	Ipostenia, iperreflessia, clono del piede, spasticità, fatica
Funzioni sensitive	Parestesie e alterazione della pallestesia
Funzioni visive	Neurite ottica retrobulbare, scotoma centrale e riduzione dell'acuità visiva
Funzioni cerebellari	Atassia statica e dinamica con andatura atasso-spastica, tremore intenzionale
Funzioni del tronco encefalico	Interessamento dei nervi cranici con diplopia, oftalmoplegia internucleare, paralisi del faciale
Funzioni sfinteriche	Instabilità o iperreflessia detrusoriale con urgenza minzionale e incontinenza da urgenza, dissinergia vescico-sfinterica o areflessia detrusoriale con difficoltà nello svuotamento vescicale; stipsi, diarrea, incontinenza
Funzioni mentali	Demenza sottocorticale, interessamento prefrontale, disturbi del tono affettivo e depressione.

1.4 Criteri diagnostici

La diagnosi di SM si basa sull'evidenza di lesioni infiammatorie-demyelinizzanti all'interno del sistema nervoso centrale che si diffondono sia nel tempo (disseminazione temporale) che nello spazio (disseminazione spaziale) attraverso una combinazione di anamnesi, esame neurologico e imaging a risonanza magnetica (MRI). In particolare, attraverso una risonanza magnetica del cervello e/o del midollo spinale è possibile riconoscere la morfologia tipica delle lesioni e la loro distribuzione caratteristica o il coinvolgimento di specifiche strutture anatomiche che supportano la diagnosi della SM. L'utilizzo di mezzo di contrasto paramagnetico (gadolinio) garantisce la possibilità di individuare lesioni acute di malattia attraverso un'impregnazione contrastografica selettiva, resa possibile dal danno della barriera ematoencefalica.¹⁵⁻¹⁶

Sono disponibili anche test "paraclinici", tra cui l'esame del liquido cerebrospinale, la registrazione dei potenziali evocati, gli studi urodinamici della funzione vescicale e la tomografia a coerenza oculare, che possono essere utili per stabilire la diagnosi per i singoli pazienti, ma spesso non si rendono necessari.¹⁵⁻¹⁶

1.5 Trattamento

Attualmente non esiste una cura per la sclerosi multipla, per cui il trattamento si concentra in genere sull'accelerazione del recupero dagli attacchi, sul rallentamento della progressione della malattia e sulla gestione dei sintomi della SM.

1.5.1 Trattamenti per attacchi di SM

I corticosteroidi (prednisone orale e il metilprednisolone per via endovenosa) sono considerati il pilastro del trattamento per le esacerbazioni acute di malattia, mostrando

infatti effetti antinfiammatori e di immunomodulazione, ripristinando la barriera emato-encefalica e riducendo l'edema. Un'alternativa ai corticosteroidi, in caso di sintomatologia grave e resistente alla terapia, è rappresentata dalla plasmateresi.¹⁷

1.5.2 Trattamento volto a ridurre il numero di recidive cliniche

Sono disponibili numerosi farmaci che modificano il decorso della malattia (*disease-modifying therapies*) nell'ambito della SMRR (*Tabella 2*).

In particolare, le opzioni terapeutiche prevedono:

- Farmaci somministrati per via iniettiva: Interferoni beta-1a (Avonex, Rebif), Interferoni beta-1b (Betaferon, Extavia) e Glatiramer acetato (Copaxone). L'interferone beta è uno tra i farmaci più comunemente prescritti per il trattamento della SM; viene somministrato per via sottocutanea o intramuscolo per ridurre la frequenza e la gravità delle recidive. Il Copaxone può invece aiutare a bloccare l'attacco alla mielina da parte del sistema immunitario e deve essere iniettato per via sottocutanea.
- Farmaci somministrati per via orale: Fingolimod (Gilenia), Dimetil fumarato (Tecfidera), Teriflunomide (Aubagio).
- Farmaci somministrati per via endovenosa: Ocrelizumab (Ocrevus), Natalizumab (Tysabri), Alemtuzumab (Lemtrada), Daclizumab (Zinbryta) e Mitoxantrone (Novantrone). Si tratta di anticorpi monoclonali umanizzati anti-CD20 (Ocrevus), anti-CD52 (Alemtuzumab), anti CD25 (Zinbryta) e anti-integrina $\alpha 4$ (Natalizumab), fatta eccezione per il Novantrone, inibitore della topoisomerasi II.¹⁸

1.5.3 Trattamento dei sintomi della SM

La terapia sintomatica è volta soprattutto alla gestione della spasticità mediante la somministrazione di miorilassanti ad azione centrale (baclofen e tizanidina) o periferica muscolare (dantrolene), riservando il trattamento con tossina botulinica e baclofen intratecale ai soli pazienti rispettivamente con forme farmacoresistenti e monofocali di spasticità o forme di spasticità grave e diffusa. Per la gestione della fatica, sintomo ampiamente diffuso tra i pazienti con SM, è indicata la prescrizione di farmaci quali amantadina e modafinil mentre per la risoluzione di disturbi sfinterici urinari, le opzioni a disposizione sono rappresentate da una terapia farmacologica anticolinergica a base di ossibutinina, eventualmente associata a cateterismo estemporaneo o in rari casi a permanenza. Utili nella gestione del paziente con SM sono approcci psicologici cognitivo-comportamentali associati a una terapia riabilitativa neuro-motoria.¹³⁻¹⁷

Tabella 2. Indicazioni e dosaggi dei farmaci modificanti il decorso della malattia (“Disease Modifying Therapies”)¹⁷

NOME GENERICO (NOME COMMERCIALE)	DOSE RACCOMANDATA	INDICAZIONI
Farmaci iniettabili di prima generazione		
Interferon beta-1b (Betaferon)	250 mcg SC a giorni alterni	SMRR
Interferon beta- 1a (Avonex)	30 mcg IM 1 volta a settimana	SMRR
Interferon beta-1a (Rebif)	22-44 mcg SC 3 volte a settimana	SMRR
Interferon beta -1b (Extavia)	250 mcg SC a giorni alterni	SMRR
Glatiramer acetato (Copaxone)	20 mg SC 1 volta al giorno	SMRR
Farmaci somministrati oralmente		
Fingolimod (Gilenya)	0.5 mg 1 volta al giorno	SMRR
Dimetilfumarato (Tecfidera)	120 mg 2 volte al giorno per 1 settimana; poi 240 mg 2 volte al giorno	SMRR
Teriflunomide (Aubagio)	7 mg o 14 mg 1 volta a settimana	SMRR
Farmaci iniettabili di ultima generazione		
Natalizumab (Tysabri)	300 mg EV ogni 4 settimane	SMRR
Alemtuzumab (Lemtrada)	1° ciclo: 12 mg EV al giorno per 5 giorni consecutivi; 2° ciclo: 12 mg EV al giorno per 3 giorni consecutivi, somministrati 12 mesi dopo il 1° ciclo di trattamento	SMRR in pazienti che hanno mostrato una inadeguata risposta a due precedenti DMTs
Ocrelizumab (Ocrevus)	Dose iniziale: 300 mg EV seguiti da una seconda infusione di 300 mg EV dopo 2 settimane; Dosi successive: 600 mg EV 1 volta ogni 6 mesi.	SMRR o SMPP
Daclizumab (Zinbryta)	150 mg SC 1 volta al mese	SMRR in pazienti che hanno mostrato una inadeguata risposta a due precedenti DMTs

CAPITOLO 2

MATERIALI E METODI

2.1 Selezione dei pazienti

Abbiamo identificato pazienti consecutivi con diagnosi di SM-RR¹⁹⁻²⁰ che hanno iniziato il trattamento con fingolimod (FTY) (0.5 mg al giorno) e facenti riferimento al Centro di Sclerosi Multipla dell'Università Politecnica delle Marche (Ancona, Italia). Nella seguente analisi sono stati inclusi soltanto i pazienti con ≥ 6 mesi di trattamento con FTY. I dati demografici e clinici sono stati ricavati da referti medici. Secondo la pratica clinica abituale di questo centro, le valutazioni cliniche sono state eseguite almeno ogni 6 mesi e hanno incluso la raccolta di dati relativi a recidive cliniche, tossicità dei farmaci, esame neurologico standardizzato e valutazione del punteggio EDSS (Expanded Disability Status Scale).²¹

Sono state inoltre eseguite scansioni di RM almeno ogni 12 mesi e, se necessario, per confermare il sospetto di recidiva.

L'obiettivo primario dello studio è stato valutare la proporzione di pazienti che hanno ottenuto lo stato di NEDA-3 (*No Evidence of Disease Activity-3*) a 12 mesi dall'inizio della terapia con FTY. NEDA-3 è una misurazione combinata definita come l'assenza di recidiva clinica, di peggioramento della disabilità o di attività radiologica.²² Sono state inoltre analizzate le proporzioni dei pazienti liberi da sottocomponenti dell'attività di malattia a 12 mesi.

Una recidiva clinica è stata definita come la presenza di sintomi neurologici nuovi o un loro peggioramento, comparsi ≥ 30 giorni dopo l'insorgenza di una precedente ricaduta,

durati ≥ 24 ore in assenza di febbre o infezioni, accompagnati da un oggettivabile deterioramento alla valutazione neurologica.

Il peggioramento della disabilità è stato invece definito come un incremento di ≥ 1.5 punti (se il punteggio EDSS di base era 0), un incremento di ≥ 1.0 punto (se il punteggio EDSS di partenza era < 5.5), o un incremento di ≥ 0.5 punti (se il punteggio EDSS di base era ≥ 5.5), confermato a 6 mesi di distanza.²³

L'attività radiologica è stata definita come la comparsa di ≥ 1 lesione captante gadolinio in un'immagine T1-pesata post contrastografica o la comparsa di ≥ 1 nuove lesioni iperintense in sequenze T2-pesate quando comparate con le precedenti scansioni. Non abbiamo preso in considerazione un allargamento di lesioni T2 iperintense a causa della scarsa affidabilità inter-rater di questa misurazione in ambito clinico di routine.²⁴

2.2 Analisi statistica

I valori sono presentati come media $\pm$ DS o mediana (range interquantile IQR) per variabili continue e come numero (percentuale) di soggetti per variabili categoriali. I confronti sono stati eseguiti utilizzando il test T-Student, il test Mann-Whitney o il test Chi-quadrato, nel modo appropriato. I pazienti sono stati suddivisi in categorie secondo la loro precedente esposizione a natalizumab (NTZ).

I dati dei pazienti che hanno interrotto la terapia con FTY durante il follow up sono stati inclusi nell'analisi dell'outcome primario in accordo con un approccio intention-to-treat. I risultati sono stati considerati significativi per un valore di $p < 0.05$ (fronte-retro). L'analisi dei dati è stata eseguita utilizzando il pacchetto statistico STATA/IC 13.1 (StataCorp LP, Texas, USA).

2.3 Protocollo di approvazione e consenso informato

Il comitato etico locale ha approvato questo studio e tutti i partecipanti hanno fornito un consenso informato scritto in accordo con la dichiarazione di Helsinki.

CAPITOLO 3

RISULTATI

In totale sono stati inclusi nello studio 88 pazienti caucasici, di cui 51 (58,0%) erano naïve al trattamento con NTZ e 37 (42,0%) erano invece NTZ-switchers. L'età media della coorte di studio è stata 38.9 (9.5) anni, 58 pazienti erano donne (65.9%) e il tempo mediano della storia della malattia è stato di 7 anni (4.0-11.5). Le caratteristiche basali dei pazienti in base all'anamnesi del trattamento con NTZ sono riassunte nella *Tabella 3*.

Le proporzioni dei pazienti che hanno raggiunto i singoli componenti di NEDA-3 e lo stato complessivo di NEDA-3 a 12 mesi di follow-up sono mostrati nella figura 1. A 12 mesi dall'inizio del trattamento con FTY, 73 (83.0%) pazienti non avevano avuto recidive, 86 (97.7%) non avevano avuto progressione della disabilità e 76 (86.4%) non avevano mostrato attività radiologica. In totale, 64 (72.7%) pazienti hanno raggiunto lo stato di NEDA-3. Tra i pazienti naïve alla terapia con NTZ, 39 (76.5%) hanno raggiunto lo stato NEDA-3 a 12 mesi dall'inizio della terapia con FTY rispetto a 25 (67.6%) tra coloro che erano NTZ-switchers. Lo stato NEDA-3 raggiunto dai pazienti secondo la storia del trattamento con NTZ è mostrato nella figura 2.

A 12 mesi dall'inizio di FTY, 86 (97.7%) pazienti continuavano il trattamento.

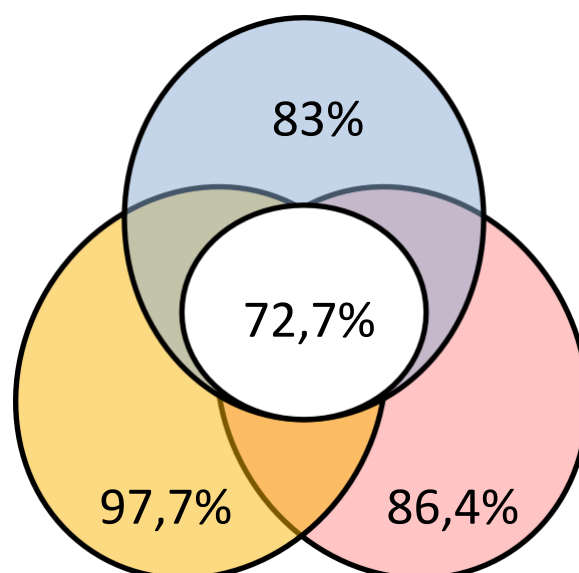
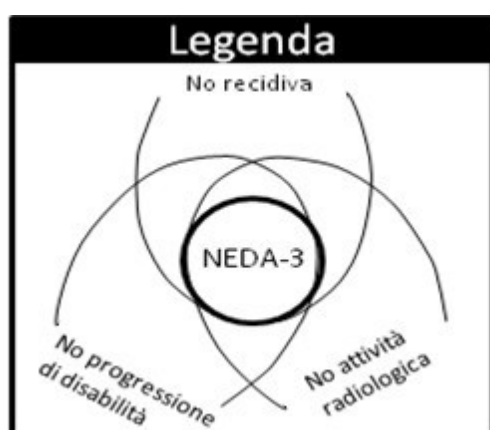
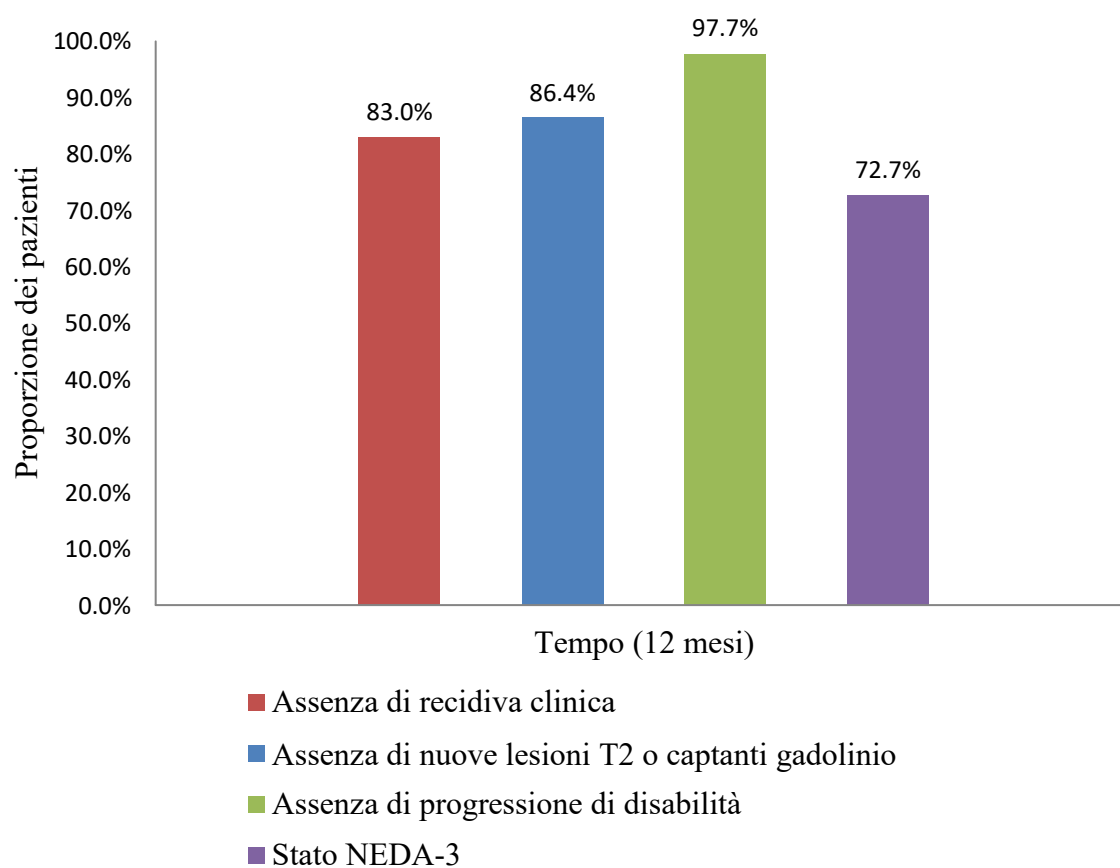
Tabella 3. Caratteristiche basali dei pazienti

	Intera coorte (n=88)	NTZ-naïve (n=51)	NTZ-switchers (n=37)	p value
Età, anni	38.9 (9.5)	39.8 (8.4)	37.6 (10.9)	0.302 ^a
Sesso femminile	58 (65.9)	35 (68.6)	23 (62.2)	0.528 ^b
Durata della malattia, anni	7.0 (4.0-11.5)	8.0 (5.0-10.0)	7.0 (5.0-13.0)	0.973 ^c
Punteggio EDSS	2.0 (1.5-4.0)	2.0 (1.5-3.0)	3.0 (2.0-4.0)	0.002 ^c
Recidive cliniche nell'anno precedente				0.676 ^b
Nessuna	44 (50.0)	28 (54.9)	16 (43.2)	
Una	32 (36.4)	16 (31.4)	16 (43.2)	
Due	9 (10.2)	5 (9.0)	4 (10.8)	
Tre o più	3 (3.4)	2 (3.9)	4 (10.8)	
Presenza di lesioni captanti Gadolinio	29 (33.0)	20 (39.2)	9 (24.3)	0.142 ^b

I dati sono espressi in media (DS) o mediana (IQR) per variabili continue e n (%) per variabili categoriali.

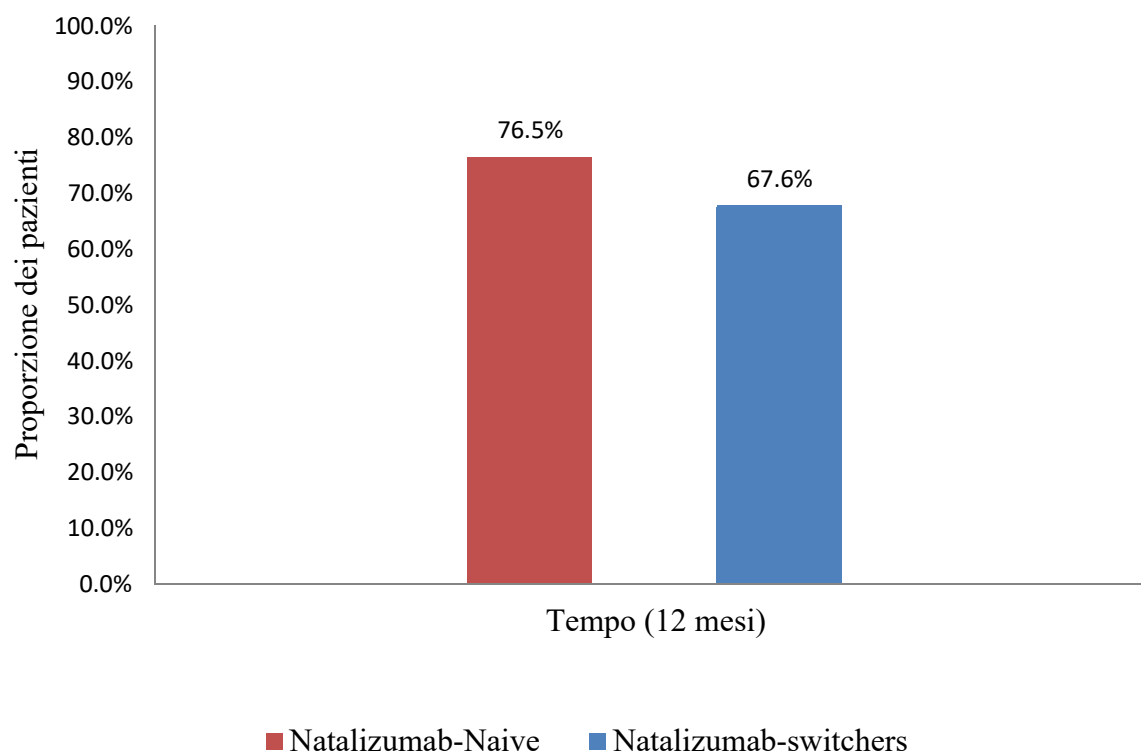
^aTest T-Student. ^b Test Chi-quadrato. ^cTest Mann-Whitney.

Figura 1. Attività di malattia nei pazienti trattati con fingolimod



Proporzioni di pazienti che raggiungono i singoli componenti dello stato NEDA-3 e lo stato generale NEDA-3 a 12 mesi dall'inizio della terapia con fingolimod (n = 88).

Figura 2. Attività di malattia nei pazienti trattati con fingolimod in base al precedente utilizzo di natalizumab



Proporzioni di pazienti che raggiungono lo stato NEDA-3 a 12 mesi dall'inizio della terapia con fingolimod in base all'anamnesi precedente del trattamento NTZ (NTZ-naïve: n = 51; NTZ-switchers: n = 37).

Abbreviazioni: NEDA = Nessuna evidenza di attività di malattia; NTZ = natalizumab.

CAPITOLO 4

DISCUSSIONE

4.1 Meccanismo d'azione di fingolimod

Il fingolimod (0,5 mg, Gylenia) è stato il primo farmaco DMT somministrato oralmente ad essere approvato nel 2010 dalla Food and Drug Administration per il trattamento della SMRR e nel 2011 in Europa per il trattamento della SMRR con elevata attività di malattia.²⁵ Si tratta di un modulatore del recettore della sfingosina 1-fosfato (S1P), ovvero una molecola segnale coinvolta in processi immunologici, cardiovascolari e neurologici. S1P agisce a livello di un recettore (S1PR) che, accoppiato a una proteina G, è implicato in numerose patologie immuno-mediate quali la SM, l'artrite reumatoide e patologie infiammatorie intestinali. Fingolimod è un agente lipofilico che viene fosforilato dalla sfingosina kinasi trasformandosi in fingolimod fosfato il quale, legandosi al recettore S1PR, ne determina l'internalizzazione. Questo suo antagonismo nei confronti di S1PR, recettore fondamentale per l'uscita dei linfociti dai linfonodi, spiega il meccanismo d'azione del farmaco: dopo il loro ingresso all'interno dei linfonodi, le cellule T naïve e le cellule T della memoria vengono sequestrate a causa della loro incapacità di rispondere al gradiente di sfingosina 1-fosfato a seguito dell'internalizzazione del suo recettore. Come risultato si ottiene quindi una significativa riduzione dei linfociti circolanti e dell'infiltrato infiammatorio potenzialmente autoaggressivo a livello del SNC.²⁶⁻²⁷

Sebbene i recettori S1PR si trovino con la più alta densità nei leucociti e nel tessuto linfoide, essi sono ampiamente espressi anche in molti tipi di cellule e di organi, tra cui cuore, cervello, fegato, stomaco e probabilmente anche nella retina.

Questa natura onnipresente del recettore bersaglio per il fingolimod spiega la vasta gamma di effetti avversi.

In particolare, l'espressione dei recettori S1PR sui miociti cardiaci e sulle cellule muscolari lisce è probabilmente responsabile degli effetti avversi cardiovascolari del fingolimod, che includono bradicardia, blocco nodale atrioventricolare e ipertensione sistemica. La bradicardia si verifica nello 0,6% dei pazienti trattati con fingolimod e si osserva generalmente dopo 4-5 ore dalla prima somministrazione. Esistono inoltre numerose patologie vascolari retiniche che sono state collegate alla terapia con fingolimod, la più comune delle quali è rappresentata dall'edema maculare: si ritiene che il meccanismo patofisiologico responsabile sia dovuto a una maggiore permeabilità dei vasi retinici dovuta all'effetto del fingolimod sui recettori sfingolipidici della retina.²⁸ Altri effetti collaterali sono rappresentati da severa linfopenia, rialzo degli enzimi epatici, infezioni (herpes simplex, herpes zoster, criptococco, virus di Epstein-Barr, virus epatitici, mollusco contagioso e leishmaniosi), complicanze polmonari e tiroidee, mal di testa refrattario, encefalopatie e vasculopatie.²⁹

4.2 Efficacia e sicurezza di fingolimod

L'efficacia clinica e il profilo di sicurezza del fingolimod sono stati valutati in tre studi di fase III: TRANSFORMS, FREEDOMS e FREEDOMS II. TRANSFORMS (Trial Assessing Injectable Interferon vs FTY720 Oral in Relapsing Remitting MS) è un trial clinico della durata di 12 mesi, controllato e a doppio cieco, che ha confrontato due dosi differenti di fingolimod (0.5 mg o 1.25 mg) con Avonex (interferone beta-1a) nei pazienti con SMRR. FREEDOMS (FTY720 Research Evaluating Effects of Daily Oral Therapy in MS) e FREEDOMS II sono invece studi multicentrici, randomizzati, a doppio cieco, della durata di 24 mesi che hanno coinvolto pazienti con SMRR: essi

hanno analizzato il tasso di ricadute e la progressione della malattia somministrando il fingolimod orale a due diverse dosi giornaliere di 0.5 mg e 1.25 mg confrontate con il placebo, con particolare attenzione anche ai dati sul profilo di sicurezza del farmaco.³⁰

I dati derivanti da tali studi pilota hanno mostrato una efficacia significativa nei pazienti con SMRR in termini di tasso annuale di recidiva di malattia, disabilità e progressione di malattia all'imaging di RM. Al dosaggio giornaliero di 0,5 mg, il trattamento con fingolimod ha mostrato una riduzione significativa del tasso di recidiva annuale rispetto ai comparatori negli studi FREEDOMS (54%), FREEDOMS II (48%) e TRANSFORMS (52%), rispettivamente. Nello studio FREEDOMS è stata inoltre dimostrata una significativa riduzione del rischio di progressione di disabilità confermata nell'arco temporale di 3 e 6 mesi, rispettivamente del 29% e del 37% rispetto ai pazienti trattati con placebo. Un dato simile è emerso anche dallo studio TRANSFORMS che ha mostrato una riduzione del rischio di progressione di disabilità a 3 mesi pari ad un 30% rispetto al gruppo controllo.

Negli studi di fase III, fingolimod ha mostrato infine un effetto significativo sugli esiti della risonanza magnetica, vale a dire sulla conta delle lesioni T1 captanti gadolinio (Gd), sulla conta delle lesioni T2, sulla variazione del volume delle lesioni ipointense in T1 e sulla perdita di volume cerebrale (BVL).²⁷⁻³⁰ In particolare, TRANSFORMS ha mostrato, dopo un anno di trattamento, una riduzione delle lesioni T1 captanti Gd del 55%, una riduzione delle lesioni T2 nuove o ingrandite del 35% e una riduzione della perdita di volume cerebrale pari al 31%. Tali effetti sono confermati anche dai risultati di FREEDOMS, che ha mostrato una riduzione del numero di lesioni captanti Gd del 79%, del numero di lesioni T2 nuove o ingrandite del 74% e una riduzione della perdita di volume del cervello del 36%. Gli outcomes descritti dallo studio FREEDOMS II si

avvicinano molto, dal punto di vista dei valori percentuali, ai dati pubblicati dal precedente studio FREEDOMS.³¹

Il profilo di sicurezza di fingolimod è stato definito durante gli studi clinici di fase II e III e comprende, tra gli altri, bradicardia correlata alla prima dose, edema maculare, ipertensione, linfopenia grave e aumento degli enzimi epatici. La vasta gamma di effetti collaterali è stata poi aggiornata con gli studi di estensione e studi post-marketing.³¹

4.3 Fingolimod nella pratica clinica

Pur rappresentando il "gold standard" per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza dei farmaci, i risultati provenienti da studi randomizzati controllati sono difficilmente generalizzabili alla popolazione generale, visti i criteri stringenti di inclusione ed esclusione per l'arruolamento dei pazienti, i criteri di randomizzazione e le tempistiche previste per lo studio. Per questo, con un numero sempre crescente di DMTs disponibili per la SMRR, è fondamentale raccogliere dati dal mondo reale sull'efficacia del trattamento e sulla sicurezza nella popolazione di pazienti non più selezionata.³² Sebbene non forniscano un livello di evidenza elevato quanto gli studi randomizzati controllati e pur essendo inclini a distorsioni, gli studi osservazionali real world forniscono comunque informazioni cruciali sugli esiti di una data terapia nella pratica clinica reale.³¹

Numerosi studi post-marketing hanno confermato l'efficacia del fingolimod in un contesto reale, con dati sostanzialmente sovrapponibili a quelli degli studi cardine, nonostante i pazienti inclusi negli studi osservazionali siano in media più vecchi, con una durata della malattia più lunga e una disabilità neurologica più grave. Inoltre, negli studi osservazionali, solo una minoranza di pazienti ha iniziato fingolimod come trattamento di prima linea, mentre gli studi di estensione dei trial FREEDOMS e

FREEDOMS II hanno mostrato risultati migliori nei pazienti naïve al trattamento rispetto a quelli precedentemente esposti a altri DMTs.³³

L'obiettivo dello studio da me condotto è stato quello di definire in un contesto real world la risposta al trattamento con fingolimod nei pazienti con SMRR a 12 mesi dall'inizio del trattamento, nell'ottica di valutare la percentuale di pazienti che avessero raggiunto il NEDA-3 in questo lasso temporale. Le valutazioni combinate dello stato di malattia vengono infatti sempre più utilizzate per valutare l'impatto complessivo delle DMTs come alternativa alla misurazione isolata del tasso di recidiva, della disabilità e degli esiti della RM, in quanto esse permettono di catturare meglio l'evoluzione della malattia e valutare l'impatto complessivo delle DMTs nei pazienti con SM.³⁴ Infatti, se per più di un decennio dall'introduzione della prima DMT per il trattamento della SM gli obiettivi principali sono stati rappresentati dalla riduzione del tasso di recidiva e dall'attenuazione della progressione della malattia, con lo sviluppo di nuove terapie per la SM altamente efficaci questi obiettivi hanno necessitato di una rivalutazione, poiché la sola riduzione del tasso di ricaduta sembra non essere più considerata sufficiente nella pratica quotidiana.³⁵

Dall'analisi dei dati raccolti emerge che la percentuale di pazienti trattati con FTY che hanno raggiunto lo stato NEDA-3 a 12 mesi ammonta al 72,7%. In particolare, la probabilità di raggiungere e mantenere un controllo stabile della malattia in termini di recidiva clinica, attività radiologica e progressione della disabilità è risultata maggiore tra i pazienti che non erano stati precedentemente trattati con NTZ rispetto ai pazienti NTZ-switchers. Degli studi del mondo reale che presentano dati su NEDA-3 in pazienti in trattamento con fingolimod, pochi hanno studiato coorti identificate da più di un centro.

In questi studi, il 35-59% dei pazienti ha raggiunto lo stato NEDA-3 in 1-2 anni di trattamento.³⁴

Uno di questi trial clinici multicentrici è rappresentato dallo studio GENIUS (FinGolimod Real World Evidence Italian multicenter observational Study in Multiple Sclerosis), un'analisi retrospettiva dei dati del mondo reale di tutti i pazienti riferiti a cinque centri di riferimento terziario in Italia. In particolare, dopo 12 mesi di trattamento l'83,3% dei pazienti non aveva avuto recidive cliniche di malattia, il 93% non aveva mostrato progressione di disabilità e il 77,5% non aveva mostrato attività radiologica di malattia in termini di lesioni T2 nuove o ingrandite e di nuove lesioni T1 captanti Gd. Nel complesso il 67,9% dei pazienti aveva raggiunto lo stato NEDA-3, con una percentuale maggiore tra i pazienti naïve (81,2%) rispetto ai pazienti precedentemente trattati con NTZ (54,3%).³³ Dallo studio MS-MRIUS (Multiple Sclerosis Clinical and Magnetic Resonance Imaging Outcomes in the USA), progettato per studiare gli esiti della terapia con fingolimod nella pratica clinica includendo anche il criterio della perdita di volume cerebrale, sono emersi risultati concordanti: dopo 16 mesi di trattamento, l'85,2% dei pazienti non aveva mostrato recidive, l'87,9% non aveva avuto progressione della disabilità e il 76,3% non ha avuto lesioni nuove o allargate T2 o nuove lesioni Gd +; nel complesso il 58,7% dei pazienti aveva raggiunto lo stato NEDA-3.³⁴

Infine, un'analisi retrospettiva eseguita su dati raccolti dagli studi FREEDOMS e FREEDOMS II e dalle loro estensioni condotta da Kappos et al. ha mostrato che il 44,6% dei pazienti aveva raggiunto lo stato NEDA-3 a 12 mesi dall'inizio del trattamento.³⁶ Questa variabilità di risultati potrebbe essere spiegata dalle diverse caratteristiche dei pazienti in termini di attività di malattia basale all'inizio del

trattamento, dai diversi criteri di definizione di recidiva clinica, progressione di disabilità e attività radiologica e dalla differente durata del follow up.³⁷

L'efficacia a lungo termine della terapia con fingolimod è stata dimostrata da studi di estensione degli studi cardine, da studi osservazionali postmarketing e da analisi retrospettive, che hanno infatti mostrato benefici prolungati sugli esiti clinici e radiologici in una percentuale significativa di pazienti. Lo studio PANGAEA (Post-Authorization Non-interventional German sAfety study of GilEnyA) e un numero sempre crescente di studi real world hanno messo in luce come il fingolimod si caratterizzi non solo per un'efficacia sostenuta nel tempo, ma anche per un profilo di sicurezza sostenibile, dimostrandosi quindi una potenziale possibilità terapeutica per la gestione nel lungo termine di una patologia cronica quale la SM.³⁸ Ciò nonostante, vista la ridotta disponibilità di studi incentrati sull'induzione dello stato NEDA-3 e sul suo mantenimento nel lungo termine, si rendono indispensabili ulteriori indagini per chiarire il ruolo che il fingolimod svolge nel determinare l'assenza di attività clinica di malattia.

CAPITOLO 5

CONCLUSIONI

Il presente studio suggerisce che la terapia con fingolimod risulta efficace nel ridurre l'attività di malattia, il rischio di recidiva e la progressione di disabilità nei primi 12 mesi di trattamento, in maniera più spiccata nei pazienti naïve rispetto ai pazienti precedentemente trattati con NTZ. Tuttavia, la ridotta coorte di pazienti inclusi nello studio, la brevità del periodo di follow up analizzato e l'impossibilità di stimare la perdita di volume cerebrale e quindi di calcolare lo score NEDA-4, impongono ulteriori sforzi per accertare l'efficacia a lungo termine della terapia con fingolimod nei pazienti con SMRR.

BIBLIOGRAFIA

1. Ghasemi, N., Razavi, S., & Nikzad, E. (2017). "Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Symptoms, Diagnoses and Cell-Based Therapy". *Cell journal*, 19(1), 1–10.
2. Daniel S. Reich, M.D., Ph.D., Claudia F. Lucchinetti, M.D., and Peter A. Calabresi, M.D. "Multiple Sclerosis". *The New England journal of medicine* vol. 378,2 (2018): 169-180.
3. Kingwell E1, Marriott JJ, Jetté N, Pringsheim T, Makhani N, Morrow SA, Fisk JD, Evans C, Béland SG, Kulaga S, Dykeman J, Wolfson C, Koch MW, Marrie RA. "Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review". *BMC Neurol*. 2013 Sep 26;13:128.
4. John F Kurtzke. "Multiple sclerosis in time and space - geographic clues to cause". *Journal of NeuroVirology* (2000) 6, Suppl 2, S134 - S140.
5. Mitchell T Wallin, William J Culpepper, Emma Nichols et al. "Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016". *Lancet Neurology* 2019; 18: 269–85.
6. Hamidi V1, Couto E1, Ringerike T1, Klemp M1. "A Multiple Treatment Comparison of Eleven Disease-Modifying Drugs Used for Multiple Sclerosis". *J Clin Med Res*. 2018 Feb;10(2):88-105.
7. Lazaros Belbasis, Vanesa Bellou, Evangelos Evangelou, PhD, Prof John P A Ioannidis, DSc, Dr Ioanna Tzoulaki, PhD. "Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses". *Volume 14, issue 3, p263-273, march 2015*.

8. Emmanuelle Waubant, Robyn Lucas, Ellen Mowry, Jennifer Graves, Tomas Olsson, Lars Alfredsson & Annette Langer-Gould. "Environmental and genetic risk factors for MS: an integrated review." *Annals of Clinical and Translational. Neurology* 2019; 6(9): 1905–1922.
9. Loma, I., & Heyman, R. (2011). "Multiple sclerosis: pathogenesis and treatment". *Current neuropharmacology*, 9(3), 409–416.
10. Gandhi, R., Laroni, A., & Weiner, H. L. (2010). "Role of the innate immune system in the pathogenesis of multiple sclerosis". *Journal of neuroimmunology*, 221(1-2), 7–14.
11. Ilya Kister, Tamar E. Bacon, Eric Chamot, Amber R. Salter, Gary R. Cutter, Jennifer T. Kalina, and Joseph Herbert (2013): "Natural History of Multiple Sclerosis Symptoms". *International Journal of MS Care: Fall 2013, Vol. 15, No. 3*, pp. 146-156.
12. Roberto Mutani, Leonardo Lopiano, Luca Durelli: "Il Bergamini di neurologia", Edizioni Libreria Cortina Torino.
13. Wiendl, H., Meuth, S.G. "Pharmacological Approaches to Delaying Disability Progression in Patients with Multiple Sclerosis". *Drugs* 75, 947–977 (2015).
14. Hurwitz, Barrie J. "The diagnosis of multiple sclerosis and the clinical subtypes." *Annals of Indian Academy of Neurology* vol. 12,4 (2009): 226-30.
15. Jeffrey M. Gelfand. "Multiple sclerosis: diagnosis, differential diagnosis, and clinical presentation". *Handbook of Clinical Neurology. Volume 122*, 2014, pp. 269-290.
16. Esther Sánchez Aliaga, Frederik Barkhof: "MRI mimics of multiple sclerosis". *Handbook of Clinical Neurology. Volume 122*, 2014, pp. 291-316.

17. “Current Strategies in the Treatment of Multiple Sclerosis”. The American Journal of Managed Care (AJMC). 2018.
18. “Multiple Sclerosis - Diagnosis and Therapies”. Mayo clinic. Mayoclinic.org.
19. 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, Weinshenker B, Wolinsky JS. “Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria”. *Ann Neurol*. 2011;69(2):292-302.
20. Lublin FD, Reingold SC. “Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey”. *Neurology* 1996;46:907-911.
21. J.F. Kurtzke JF. “Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS)”. *Neurology* 1983;33:1444-1452.
22. Havrdova E, Galetta S, Stefoski D, Comi G. “Freedom from disease activity in multiple sclerosis”. *Neurology*. 2010;74(suppl 3):S3-S7.
23. 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.
24. 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.
25. Chaudhry, B.Z., Cohen, J.A. & Conway, D.S. “Sphingosine 1-Phosphate Receptor Modulators for the Treatment of Multiple Sclerosis”. *Neurotherapeutics* 14, 859–873 (2017).

26. Kappos L1, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, Agoropoulou C, Leyk M, Zhang-Auberson L, Burtin P. "FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis". *N Engl J Med* 2010; 362:387-401.
27. Bhupendra O. Khatri. "Fingolimod in the treatment of relapsing–remitting multiple sclerosis: long-term experience and an update on the clinical evidence". *Ther Adv Neurol Disord*. 2016 Mar; 9(2): 130–147.
28. P Mandal, A Gupta, W Fusi-Rubiano, P A Keane,2,3 and Y Yang; "Fingolimod: therapeutic mechanisms and ocular adverse effects". *Eye (Lond)*. 2017 Feb; 31(2): 232–240.
29. Fragoso, Y.D. "Multiple sclerosis treatment with fingolimod: profile of non-cardiologic adverse events". *Acta Neurol Belg* 117, 821–827 (2017).
30. Ludwig Kappos, Paul O'Connor, Ernst-Wilhelm Radue, Chris Polman, Reinhard Hohlfeld, Krzysztof Selmaj, Shannon Ritter, Rolf Schlosshauer, Philipp von Rosenstiel, Lixin Zhang-Auberson, Gordon Francis. "Long-term effects of fingolimod in multiple sclerosis: The randomized FREEDOMS extension trial". *Neurology*. 2015 Apr 14; 84(15): 1582–1591.
31. Druart C, El Sankari S, van Pesch V. "Long-term safety and real-world effectiveness of fingolimod in relapsing multiple sclerosis". *Patient Relat Outcome Meas*. 2017;9:1-10. Dec 2017.
32. Ziemssen T, Hillert J, Butzkueven H. "The importance of collecting structured clinical information on multiple sclerosis". *BMC Med*. 2016;14:81.

33. Comi, G., Pozzilli, C., Morra, V.B. et al. "Effectiveness of fingolimod in real-world relapsing-remitting multiple sclerosis Italian patients: the GENIUS study". *Neurol Sci* (2020).
34. Weinstock-Guttman B, Medin J, Khan N, et al. "Assessing 'No Evidence of Disease Activity' Status in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Receiving Fingolimod in Routine Clinical Practice: A Retrospective Analysis of the Multiple Sclerosis Clinical and Magnetic Resonance Imaging Outcomes in the USA (MS-MRIUS) Study". *CNS Drugs*. 2018;32(1):75-84.
35. Stangel M, Penner IK, Kallmann BA, Lukas C, Kieseier BC. "Towards the implementation of 'no evidence of disease activity' in multiple sclerosis treatment: the multiple sclerosis decision model". *Ther Adv Neurol Disord*. 2015;8(1):3-13.
36. L. Kappos, M.S. Freedman, J.A. Cohen, T. Sprenger, S. Ritter, D. Tomic, D. Piani Meier. "Long-term effects of fingolimod on NEDA by year of treatment". *ECTRIMS Online Library*. 2015.
37. Giuliani, M., Logoteta, A., Prosperini, L. et al. "Baseline characteristics associated with NEDA-3 status in fingolimod-treated patients with relapsing-remitting multiple sclerosis". *Mult Scler Demyelinating Disord* 2, 10 (2017).
38. Ziemssen T, Lang M, Tackenberg B, et al. "Real-world persistence and benefit-risk profile of fingolimod over 36 months in Germany". *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019.