

Nuovi paradigmi e nuove prospettive nella gestione della sclerosi multipla

Laura Boffa

Dipartimento di Neuroscienze, Policlinico Universitario di Tor Vergata, Roma

Negli ultimi 20 anni lo scenario terapeutico della sclerosi multipla (SM) è radicalmente cambiato. La complessa fisiopatologia della malattia, peraltro non ancora del tutto chiarita, ha portato allo sviluppo di nuove molecole che hanno sostanziali differenze nel meccanismo d'azione (MoA, *mechanism of action*), nella modalità e nella posologia di somministrazione, nel profilo di efficacia, sicurezza e tollerabilità. A tal proposito - ed a mo' di premessa "didattico-formativa" - appare opportuno citare il tentativo di "chiarificazione" di Gavin Giovannoni, coordinatore del Centro del *Blizard Institute* di Londra, che recentemente ha suggerito un "nuovo paradigma terapeutico", ovvero una classificazione semplificata dei farmaci disponibili per la sclerosi multipla. L'esperto londinese li raggruppa infatti nella "dicotomia" *Maintenance/Escalation Therapy* (MET, ovvero immunomodulazione/immunosoppressione con BRACE*, teriflunomide, fingolimod, ocrelizumab, natalizumab, dimetilfumarato) *versus*

Immune Reconstitution Therapy (IRT, ricostituzione-*reset* immunitario); al momento gli unici farmaci che appaiono in grado di determinare un *reset* sono cladribina (IRT selettiva) e alemtuzumab (IRT non selettiva), oltre ovviamente al trapianto di cellule staminali ematopoietiche (Fig. 1)⁽¹⁾. Lo schema proposto può certamente essere un utile strumento per un approccio gestionale metodologicamente corretto alla persona con SM, ma il processo decisionale resta estremamente complesso, in particolare su quando e come iniziare il trattamento (*escalation vs induction*) e, soprattutto, quando modificarlo (*switching*). Si consideri, inoltre, che anche l'obiettivo terapeutico è di fatto cambiato: dalla prevenzione delle recidive e della progressione della disabilità alla "non evidenza di malattia attiva" clinico/radiologica (NEDA, *No Evidence of Disease Activity*) ed eventualmente al recupero funzionale.

La conoscenza del MoA e del profilo rischio/beneficio dei diversi farmaci resta di importanza assoluta nel pro-

cesso decisionale e guida, di fatto, la personalizzazione della gestione della malattia. In altri termini si tratta - come sintetizzò efficacemente il Presidente Barak Obama presentando, nel gennaio 2015, la *Precision Medicine Initiative* (PMI) - di "*delivering the right treatment, at the right time, every time to the right person*"^(2,3). È stato fatto notare che "garantire sempre il trattamento giusto, al momento giusto, alla persona giusta" è in fondo la definizione di "appropriatezza prescrittiva"⁽⁴⁾, da sempre un cardine deontologico della professione medica nell'ottica di una "medicina personalizzata". È comunque importante chiarire che "medicina di precisione" (il futuro cui si riferiva Obama) e "medicina personalizzata" (il passato e il presente di una gestione terapeutica "appropriata") non devono essere considerati terminologie sinonimiche. Secondo il *National Research Council* (NRC) statunitense per "medicina di precisione" si deve intendere propriamente "un trattamento medico "sartoriale" (*tailoring*), ov-

*L'acronimo indica interferoni e glatiramer acetato (BRACE - Betaferon®, Betaseron®, Rebif®, Avonex®, Copaxone® o Extavia®).

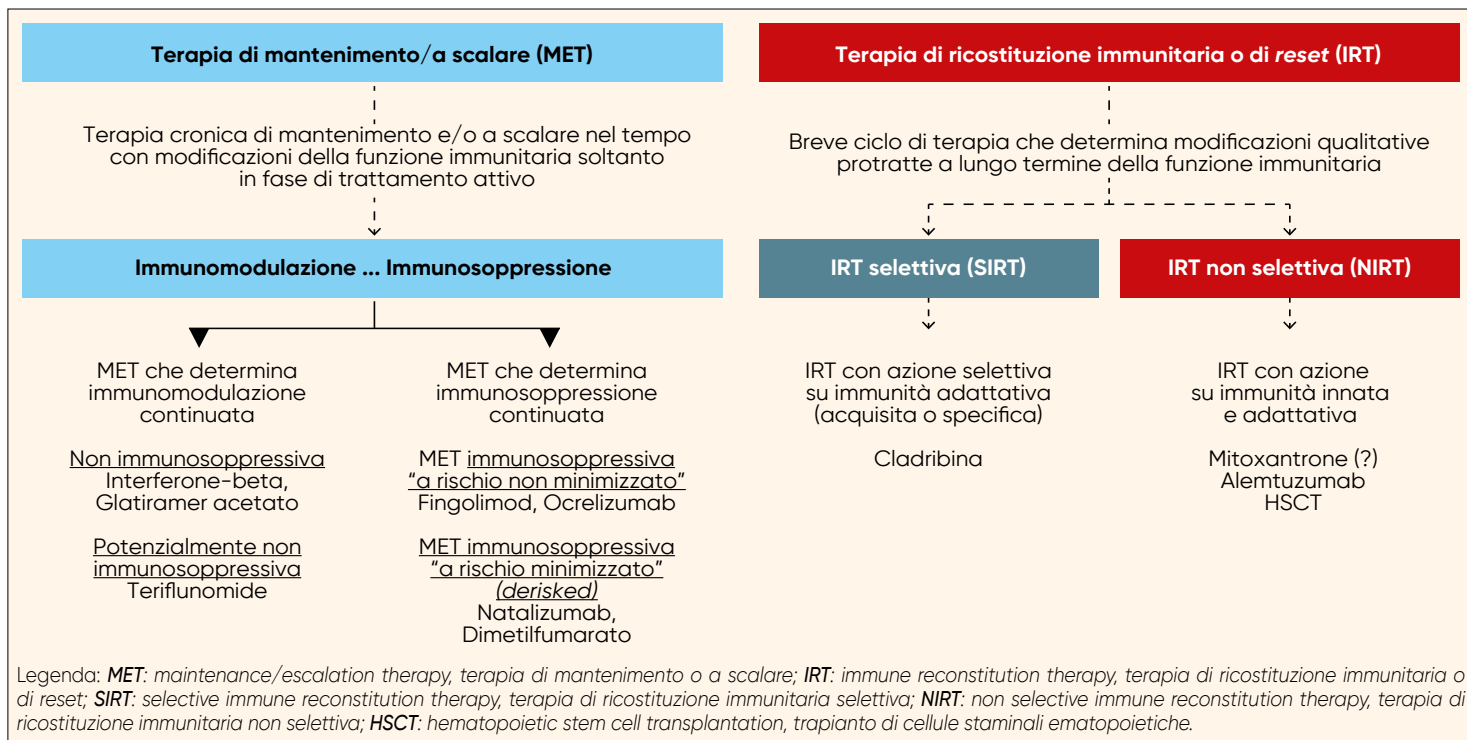


Figura 1. Sclerosi multipla - Proposta di una nuova classificazione delle terapie modificanti il decorso della malattia (modificata da Giovannoni G, ref. 1).

vero "cucito" sulle caratteristiche di ciascun paziente. Letteralmente non si tratta di sviluppare farmaci o dispositivi medici univocamente per un singolo paziente, quanto piuttosto di giungere a classificare le persone in sottopopolazioni che differiscono per suscettibilità, biologia e prognosi della malattia o ancora per la risposta ad uno specifico trattamento" (5).

La terminologia "medicina personalizzata" può generare fraintendimenti, evocando - soprattutto nell'opinione pubblica - la possibilità di sviluppare un intervento preventivo e/o un trattamento peculiari, ovvero unici, cioè diversi per ogni singolo individuo. La distinzione è ribadita anche dall'*European Society for Medical Oncology* (ESMO) (6), rafforzata dall'opinione diffusa, emersa anche nel gruppo di lavoro, che per "me-

dicina personalizzata" si debba intendere una presa in carico della persona malata che tenga conto di vari fattori clinici e non, quali preferenze personali, aspetti cognitivi e - più in generale - socio-culturali, comorbidità, ecc.

In sintesi, per "personalizzazione" si deve intendere un approccio gestionale olistico "di principio" nel quale oggi si iscrive la "medicina di precisione" nell'accezione propria definita dall'NRC e dall'ESMO.

Contrariamente ai significativi passi in avanti in ambito oncologico, nelle malattie neurologiche degenerative la medicina di precisione (MeP) appare ancora lontana. La ricerca attuale è in effetti focalizzata su:

- caratterizzazione genomica/meta-genomica della neuropatia, soprattutto con tecniche di sequenziamento di nuova generazione (NGS,

Next Generation Sequencing), con individuazione di eventuali *driver* molecolari di malattia, generici e/o specifici del singolo paziente;

- fenotipizzazione clinica del paziente - sulla base delle ricerche "omiche" e dell'analisi computazionale dei *big data* clinici, di laboratorio e di *imaging*;
- individuazione di attendibili biomarcatori diagnostici, prognostici e di risposta al trattamento, sempre analizzando l'enorme mole di dati ottenibili dagli studi clinici e dalla *real life* (7).

Al momento - come ribadito dal gruppo di Giovannoni in recenti pubblicazioni che puntualizzano lo stato dell'arte e ipotizzano innovative linee di ricerca (8,9) - nella SM:

- la MeP non è "implementabile" per assenza di un'esatta comprensione della patogenesi della malat-

tia e di robusti biomarcatori;
• è possibile soltanto (e doveroso) un approccio terapeutico di medicina personalizzata, nell'accezione già definita in precedenza, ovvero *patient-focused* (preferenze soggettive, decisioni condivise) e basato su un'attenta valutazione diacronica clinico-strumentale dell'evoluzione della malattia, per sfruttare al meglio le opportunità terapeutiche disponibili.

Meritano di essere segnalate, nell'ambito dei "nuovi paradigmi", le "ipotesi di lavoro" suggerite dagli esperti londinesi.

Esse muovono da recenti evidenze che indicano che la SM deve essere considerata come uno spettro di malattie e che esiste un "ritardo tera-

peutico" anche di alcuni anni prima (fino a 6, anche per i BRACE) prima che si possano osservare i benefici attesi dalla terapia modificante il decorso della malattia (DMT, *disease-modifying therapy*)⁽¹⁰⁻¹²⁾ e che tali effetti terapeutici possano essere comunque "settoriali", ovvero limitati, ad esempio, agli arti superiori⁽¹³⁾. Giovannoni *et al.* ipotizzano dunque che:

- la componente neurodegenerativa (assonopatia) della SM progressiva si manifesta clinicamente in maniera probabilmente lunghezza-dipendente e asincrona - in altri termini, le vie nervose di maggior lunghezza sarebbero più suscettibili all'assonopatia (arti inferiori versus arti superiori) - ovvero lun-

go di esse le lesioni infiammatorie acute - che esitano, se non controllate, in degenerazione - possono manifestarsi con più probabilità e random in più punti, contemporaneamente o in tempi diversi nel decorso della SM;

- "l'asincronia" delle lesioni confuta l'attuale convinzione dell'esistenza di un'unica finestra terapeutica: le finestre sarebbero multiple e, di conseguenza, la DMT "anti-infiammatoria" trova un razionale e può essere efficace anche in pazienti con SM progressiva, in funzione ovviamente della "capacità di riserva" individuale che, se insufficiente, potrebbe rendere ragione del "ritardo terapeutico" o dell'assenza di risposta (Fig. 2).

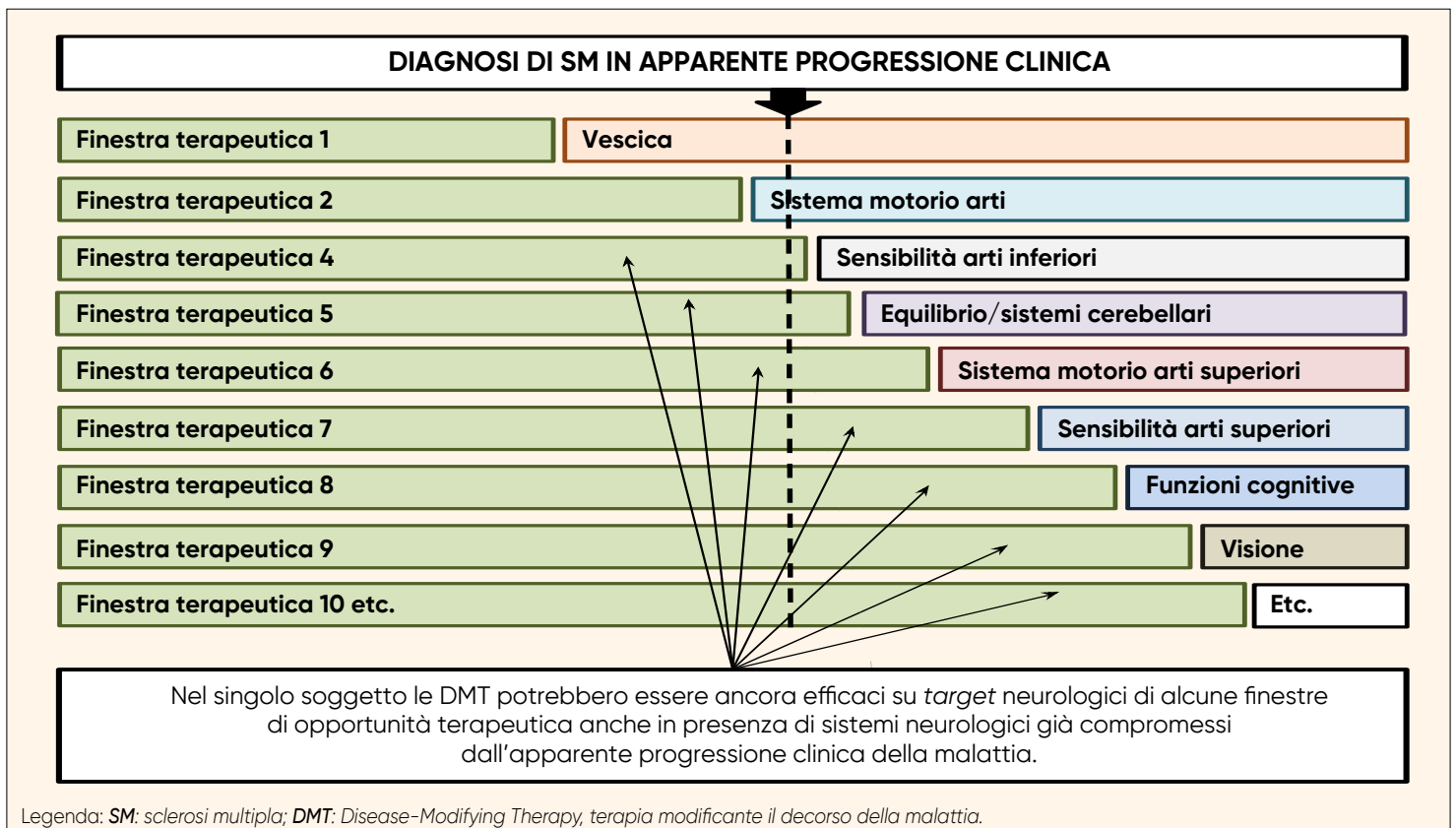


Figura 2. Ipotesi di sclerosi multipla progressiva asincrona con multiple finestre di opportunità terapeutica (modificata da Giovannoni G, et al., ref. 8)

Se confermata, l'ipotesi della SM come assonopatia centrale lunghezza-dipendente e asincrona – oltre ad un notevole impatto clinico – imporrebbe di “ridisegnare” *ad hoc* i futuri studi clinici controllati, in particolare quelli sulle forme progressive di malattia. Si tratterebbe di modularne in maniera appropriata la durata e soprattutto di ridefinire le misure di efficacia, privilegiando *endpoints* compositi ⁽¹⁴⁾ e, più in generale, gli *outcomes* più sensibili e responsivi alla DMT, ovvero quelli relativi a domini neurologici che hanno più capacità di riserva in fase precoce di malattia, quali la funzionalità degli arti superiori, la funzione cognitiva e la funzione visiva.

Relativamente ai biomarcatori, assolutamente necessari per una MeP, le ricerche specifiche sono “ad ampio spettro” e riflettono la complessità patogenetica della malattia non ancora ben definita. Nessuna delle numerose molecole “potenzialmente” specifiche studiate nei fluidi corporei è stata validata per essere utilizzata nella pratica clinica ^(15,16). Allo stato i neurofilamenti (NF) emergono come i biomarcatori più promettenti. In particolare:

- gli NFL (*neurofilament light*, a basso peso molecolare) sono considerati espressione diretta di danno assonale infiammatorio acuto e precoce ed il loro incremento nel liquor non soltanto correla con *outcomes* di infiammazione (lesioni captanti gadolinio alla MRI), ma è anche predittivo di una più rapida conversione da CIS a SM

recidivante-remittente conclamata (SM-RR) e di disabilità a lungo termine ^(17,18);

- gli NFH (*neurofilament heavy*, ad elevato peso molecolare) esprimerebbero una neurodegenerazione in atto e la conseguente progressione della disabilità; elevati valori al basale di NFH fosforilati nel liquor di pazienti con SM-RR correlano con una progressione più rapida della disabilità e delle lesioni atrofiche cerebrali e spinali alla MRI ⁽¹⁹⁾.

Nell'ambito di una medicina personalizzata resta fondamentale soprattutto predire la risposta individuale al trattamento, che è anche un “pre-requisito” irrinunciabile per la MeP. In assenza di biomarcatori validati, informazioni utili per la pratica clinica quotidiana si ricavano, più ancora che dagli studi clinici controllati (RCT, *randomized controlled trials*, o anche *trials “tout court”*), dalle analisi dei *big data* di *real life* raccolti nella fase *post-marketing* di un farmaco e soprattutto nei vari registri di malattia. Ad esempio, un recente studio osservazionale dell'*MSBase Study Group* (www.msbase.org/) ⁽²⁰⁾ ha consentito di elaborare il primo algoritmo integrato predittivo di risposta a sette DMTs di comune impiego (IFN β -1a im, IFN β -1a sc, IFN β -1b, glatiramer acetato, fingolimod, natalizumab, mitoxantrone), scartando farmaci (come cladribina, alemtuzumab, teriflunomide, dime-tilfumarato ed altri) con coorti numericamente non ancora adeguate e/o *follow-up* ancora troppo breve.

I più robusti predittori di risposta terapeutica si sono dimostrati età, durata della malattia e tipologia del suo decorso, frequenza (attività di recidiva) e “fenotipo” predominante delle recidive, disabilità e peggiora terapia, con associazioni significativamente differenti tra i vari *outcomes* selezionati e soprattutto tra le diverse DMTs testate. Ad esempio, è emerso che:

- una probabilità più elevata di progressione della disabilità in corso di terapia iniettiva è associata soprattutto a disabilità più marcata all'inizio del trattamento e peggiora terapia;
- in corso di trattamento con fingolimod, natalizumab o mitoxantrone, il rischio più elevato di progressione correla invece con una più bassa attività di recidiva pre-trattamento.

Da notare che la variabilità tra DMT dell'associazione di predittori è di fatto la chiave per personalizzare il trattamento ⁽²¹⁾.

Per una medicina personalizzata, ma anche per la “futura” medicina di precisione, cresce in effetti l'importanza dei *big data* ricavati dagli studi di *real world* (RWTs, *real world trials*), grazie anche alle più avanzate tecnologie di analisi computazionale ⁽²²⁾. Rispetto agli RCTs – di breve durata e con rigidi criteri di arruolamento a “selezionare” coorti di fatto non rappresentative della popolazione reale di malati – gli RWTs sono in grado di precisare e consolidare nel lungo termine il profilo di efficacia/sicurezza di un farmaco, caratteriz-

zandosi essenzialmente per:

- l'estensione temporale più ampia;
- la minore rigidità dei criteri di inclusione;
- la presenza di comorbidità;
- la valutazione anche delle sensazioni/impressioni del paziente/persona pazienti sulla terapia assunta e, globalmente, sull'evoluzione della malattia e il proprio stato di benessere (PRO, *patient-reported outcomes*)⁽²³⁾.

Inoltre, il continuo e rapido arricchimento dell'armamentario terapeutico di fatto riduce la "fattibilità" degli RCTs classici (*vs placebo*) non soltanto per i costi elevati, ma anche per considerazioni etiche e per la difficoltà della comparazione "indiretta" dei nuovi farmaci con quelli esistenti "di più lungo corso". Appaiono dunque necessari - analogamente a quanto già avviene, in un'ottica di MeP, in ambito oncologico, con i *trials* genericamente definiti "adattativi", tipo *basket* o *umbrella* o *platform*, prevalentemente focalizzati sulla genomica (vedi Box)⁽²⁴⁾ - studi dal disegno innovativo, ovvero che richiedano il reclutamento di un numero ridotto di malati e siano più "rapidi" nel giungere a conclusioni "definitive", studi che saranno realmente possibili nella SM soltanto quando si avranno a disposizione biomarcatori validati e/o attendibili *outcomes* surrogati⁽²⁵⁾. In particolare per questi ultimi si segnalano i progressi nella MRI, di cui si è tenuto conto nella recente revisione (2017) dei criteri diagnostici di McDonald⁽²⁶⁾. In sintesi, la revisione - che poggia sempre sui due pilastri della disse-

BOX - STUDI CLINICI ADATTATIVI

Si definiscono adattativi, studi clinici dal disegno innovativo che, diversamente dai trials tradizionali basati sulla strategia "una popolazione, un farmaco, una patologia" (valutazione di un singolo trattamento su popolazione omogenea), testano trattamenti multipli e combinazioni di trattamenti in popolazioni eterogenee per specifici aspetti di una malattia (biomarcatori, genetica, gravità clinica, fattori di rischio, età, ecc.). Si tratta dunque di studi osservazionali di *real life* potenzialmente in grado di giungere in tempi rapidi a risultati con impatto clinico (medicina pragmatica), nel contempo garantendo l'imperativo etico di assicurare ai partecipanti un immediato "accesso" alla terapia che si rivela significativamente migliore nel corso della ricerca. Ambito preferenziale di impiego degli studi adattativi è quello oncologico, dove la conoscenza dei *drivers* genetici di malattia è più avanzata e sono disponibili farmaci a bersaglio molecolare (terapia mirata).

Pur con una certa confusione terminologica, si tende a distinguere tre tipologie fondamentali di studi adattativi:

- *basket*; per testare una determinata terapia in malattie diverse o in una popolazione con espressioni cliniche diversificate della stessa malattia;
- *umbrella*; per testare simultaneamente più terapie per una o più malattie;
- *platform*; per testare più terapie per un'unica malattia in maniera continuativa o senza limiti di tempo (*perpetually*), con possibilità di aggiungere/togliere nuovi farmaci nel corso dello studio; è anche possibile cambiare più volte farmaco (*switch*) nello singolo soggetto (si parla anche di *N-of-one trial*)^{*}.

In tutti i casi l'"adattabilità" consente di variare la metodologia "in corso d'opera" sulla base delle evidenze che emergono nel corso dello studio.

^{*}La terminologia *platform trials* è talora utilizzata per indicare genericamente gli studi adattativi.

PER APPROFONDIMENTI

- Hirakawa A, et al. Master protocol trials in oncology: Review and new trial designs. *Contemp Clin Trials Commun.* 2018;12:1-8.
- Eichler HG, et al. The evolution of clinical trials: Can we address the challenges of the future? *Clin Trials.* 2018;15(1 Suppl):27-32.
- Simon R. Critical review of umbrella, basket, and platform designs for oncology clinical trials. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102(6):934-41.

minazione nello spazio (DIS)/nel tempo (DIT) dei *deficit* neurologici focali e sull'esclusione di altre possibili diagnosi - si caratterizza essenzialmente per tre importanti novità:

- la presenza di bande oligoclonali nel liquido cefalorachidiano consente di formulare diagnosi di SM in presenza di DIS - in altri termini, è una rivalutazione ("rivalizzazione") del ruolo del liquor come indicatore di disseminazione nel tempo (DIT), per cui è possibile porre diagnosi di SM-RR già al primo episodio clinico suggestivo di malattia (CIS) in presenza di bande oligoclonali ed

evidenza di DIS alla MRI;

- non vi è più distinzione tra lesione gadolinio-positiva (Gd+) sintomatica e asintomatica per soddisfare i criteri di DIS e DIT - ovvero, le lesioni alla MRI, che vadano a soddisfare i criteri di disseminazione nello spazio e nel tempo, non necessariamente devono essere sintomatiche;
- la lesione corticale può essere utilizzata in associazione a quella sottocorticale per supportare la DIS - in tal senso le lesioni corticali e iuxtacorticali sono considerate equivalenti alle iuxtacorticali (Fig. 3).

	CRITERI McDonald 2005	CRITERI McDonald 2010	CRITERI McDonald 2017
Disseminazione nello spazio (DIS)	Almeno 3 dei seguenti 4: a) una lesione Gd ⁺ o 9 lesioni T2 b) una lesione sottotentoriale c) una lesione juxtacorticale d) tre lesioni periventricolari	Presenza contemporanea di una o più lesioni T2 in almeno 2 delle seguenti aree: a) periventricolare b) juxtacorticale c) sottotentoriale d) midollo spinale	Presenza contemporanea di una o più lesioni T2 in almeno 2 delle seguenti aree: a) periventricolare b) juxtacorticale o corticale c) sottotentoriale d) midollo spinale
Disseminazione nel tempo (DIT)	Una tra: a) una nuova lesione Gd ⁺ a 3 mesi dall'esordio clinico b) una nuova lesione T2 ad almeno 30 giorni	Una tra: a) una nuova lesione T2 o Gd ⁺ ad una RM di follow-up successiva a quella basale, indipendentemente dal tempo intercorso tra le due RM b) presenza contemporanea di una lesione asintomatica Gd ⁺ ed una lesione non Gd ⁺ a qualunque tempo	Una tra: a) una nuova lesione T2 o Gd ⁺ ad una RM di follow-up successiva a quella basale, indipendentemente dal tempo intercorso tra le due RM b) presenza contemporanea di una lesione Gd ⁺ ed una lesione non Gd ⁺ a qualunque tempo c) la presenza di bande oligoclonali nel liquor, può sostituire la DIT in presenza di DIS

Figura 3. Variazione delle definizioni di disseminazione spaziale (DIS, dissemination in space) e temporale (DIT, dissemination in time) nei criteri di McDonald per la diagnosi di sclerosi multipla 2005, 2010 e 2017 (modificata da Mantero V, ref. 28)

I criteri McDonald 2017, nell'ambito di una struttura concettuale sostanzialmente invariata, semplificano la diagnosi e la rendono più precoce e accurata. Possono quindi facilitare l'arruolamento negli RCTs e incrementare le coorti degli studi osservazionali e di storia naturale della malattia, ma soprattutto hanno un importante impatto clinico nell'ottica di un appropriato e quanto più precoce trattamento che possa ottimizzare i risultati terapeutici (*time is brain*)^(27,28).

È dunque evidente come nella SM sia in atto quella che è stata definita una vera e propria rivoluzione, inizialmente lenta e "silenziosa" (*quiet*) e negli ultimi anni "tumultuosa"⁽²⁹⁾, caratterizzata da nuovi paradigmi e nuove prospettive. In particolare, la disponibilità di più opzioni terapeutiche, per giunta in continua espan-

sione, pone nuove sfide per una scelta personalizzata. La gestione della malattia è di fatto sempre più complessa e ha quindi imposto alle Società Scientifiche di riferimento un aggiornamento delle linee guida terapeutiche. Praticamente in simultanea, sono stati pubblicati gli aggiornamenti dell'*European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS)/European Academy of Neurology (EAN)* e dell'*American Academy of Neurology (AAN)*. Se ne dà in questo modulo un sintetico resoconto focalizzato sulle nuove linee guida europee, che verranno discusse più in dettaglio negli altri moduli.

Linee guida ECTRIMS/EAN

L'obiettivo prioritario dichiarato – lo stesso peraltro dell'EAN – è quello di fornire uno strumento per aiuta-

re lo specialista nella scelta più appropriata per il singolo soggetto, in particolare nelle più frequenti situazioni che è chiamato a fronteggiare nella pratica clinica quotidiana. Va preliminarmente sottolineato il "moderno" approccio concettuale-metodologico degli esperti europei. Le linee guida ECTRIMS/EAN^(30,31) sono orientate ad una "medicina personalizzata"; in tal senso si consideri che:

- nel titolo della pubblicazione, ma non sempre nel testo, si parla di "persone" (*people*) e non di pazienti con SM – appare comunque come una sorta di dichiarazione di intenti;
- le raccomandazioni sono basate sulle evidenze anche di studi osservazionali.

Strutturate, secondo il modello PICO (P per *problem/patient/popu-*

lation; I per *intervention*; C per *comparison/control*; O per *outcome*), in 10 quesiti clinici e 20 raccomandazioni “di risposta” su specifici interventi terapeutici (quesiti 1-3) ed importanti e comuni problematiche di gestione clinica (quesiti 4-10), le linee guida europee si focalizzano sui seguenti *key aspects*:

- il trattamento precoce nei pazienti con CIS (*vedi* Modulo 2);
- il trattamento nei pazienti con diagnosi accertata di sclerosi multipla recidivante o di forme progressive di malattia (*vedi* Modulo 3);
- il monitoraggio della risposta terapeutica (*vedi* Modulo 4);
- le strategie di trattamento (sospensione o *switch*) nei pazienti con risposta inadeguata o assente alla terapia (*vedi* Modulo 5);
- il trattamento dei pazienti SM in condizioni particolari (gravidanza e genitorialità – *vedi* Modulo 6). Rimandando alla fonte bibliografica e agli altri moduli della FAD per gli approfondimenti (si segnala la disponibilità in Rete della versione italiana delle raccomandazioni – [link](#)), vanno premesse alcune considerazioni generali e brevi note su alcune significative raccomandazioni. In sintesi:
- le conclusioni del *panel* europeo appaiono nel complesso piuttosto conservatrici, forse anche per la complessità del processo di elaborazione, basato sulle evidenze disponibili a dicembre 2016;
- la forza delle raccomandazioni è “forte” soltanto in tre casi (metodo GRADE), “debole” in 8 ed è valutata come “dichiarazione di consen-

so” nelle restanti 9 - le linee guida sono comunque un riferimento “aggiornato” per orientarsi in uno scenario terapeutico sempre più complesso; gli esperti europei ribadiscono, d'altra parte, che ogni paziente fa storia a sé e che l'approccio terapeutico va quindi personalizzato;

- gli interferoni (IFNs) sono valutati come un'unica classe, omettendo le comparazioni *head-to-head* tra le diverse formulazioni, necessarie invece per una scelta più appropriata;
- gli IFNs (e il glatiramer acetato) vanno offerti - ed è una delle tre raccomandazioni “forti” (Raccomandazione 2) - ai pazienti con CIS e reperti anomali alla RM, ovvero con lesioni che suggeriscono una SM anche se non soddisfano i criteri completi per la diagnosi; da notare che anche la correlata Raccomandazione 3 è valutata “forte”, ribadendo l'importanza di un trattamento precoce nella CIS e nei pazienti con SM-RR attiva, definita da ricadute cliniche e/o attività RM (lesioni attive, captanti il gadolinio, o lesioni T2 nuove o inequivocabilmente ingrandite al controllo almeno annuale);
- “forte” è anche la Raccomandazione 13 che indica di offrire un farmaco più efficace ai pazienti trattati con interferone o glatiramer acetato che evidenziano attività di malattia (risposta subottimale);
- mancano indicazioni su nuovi farmaci in fase di valutazione finale al momento della chiusura del pro-

cesso di elaborazione delle linee guida - la cladribina è comunque elencata tra le DMTs per pazienti con forme particolarmente attive di SM-RR (Raccomandazione 4, classificata come “dichiarazione di consenso”), con breve descrizione dello studio pivotal CLARITY⁽³²⁾, giudicato comunque di elevata qualità;

- la forza di tutte le raccomandazioni sulla terapia farmacologica per le forme progressive di malattia resta “debole”, anche per ocrelizumab (Raccomandazione 7, classificata come “dichiarazione di consenso”) autorizzato in Europa, da gennaio 2018, per la SM recidivante attiva e per la SM primariamente progressiva (SM-PP) in fase precoce in termini di durata della malattia e livello di disabilità e con caratteristiche radiologiche tipiche di attività infiammatoria – da notare che viene valutato anche daclizumab, ritirato dal commercio nel marzo 2018 per grave e “imprevista” neurotossicità;
- alle donne fertili va ricordato che solo il glatiramer acetato è autorizzato nella gestante (Raccomandazione 18, “dichiarazione di consenso”), mentre nelle donne che programmano un concepimento, la Raccomandazione 19 (“debole”) suggerisce comunque di considerare l'impiego di interferone o glatiramer acetato fino alla conferma della gravidanza stessa se sussiste un elevato rischio di riattivazione della malattia, terapia iniettiva che potrebbe essere continuata anche

durante la gestazione in alcuni casi (attivi) molto specifici.

In uno dei tanti editoriali di commento⁽³³⁾, si conferma che un “punto di forza” delle linee guida ECTRIMS/EAN è il loro approccio pragmatico *patient/people-oriented* (“*the patient is placed at the very heart of any decision-making*”), nel contempo ribadendo che esse non possono sostituirsi al giudizio clinico dello specialista. Tale approccio muove dalla pratica clinica quotidiana, ovvero si aggancia al *real world* e non appare quindi un mero esercizio accademico; ciò è evidente già nella formulazione della prima questione, che si riporta nella versione originale: “*In patients with CIS what is the benefit for starting treatment with a disease-modifying drug compared with no treatment?*”. Nell’insieme le linee guida europee – che, come spesso accade, evidenziano la scarsità di robuste evidenze – appaiono comunque una “buona partenza” per una medicina personalizzata nella SM. Emerge di fondo l’indicazione ad un atteggiamento per così dire proattivo, ovvero che coinvolga la persona malata nel processo decisionale e, soprattutto, che sfrutti al meglio le opportunità terapeutiche, in particolare nella CIS dove è dimostrato – ad esempio – che la tempestività del trattamento con interferone ad alte dosi correla con *outcomes* migliori^(34,35). D’altra parte è importante evitare la cosiddetta inerzia terapeutica⁽³⁶⁾, ovvero non trattare tempestivamente la malattia all’esordio, ritardare *l’escalation* in presenza di risposta terapeutica

assente/subottimale o, infine, non optare per una strategia di *induction* in presenza di indici prognostici sfavorevoli. Da notare che all’inerzia terapeutica concorrono carenze nell’educazione/formazione permanente soprattutto relativamente al processo decisionale (la numerosità delle opzioni terapeutiche può paradossalmente generare incertezza con decision fatigue, “appiattimento” su strategie “di scuola”, tendenza soggettiva a persistere nelle pregresse esperienze) e alla gestione del rischio (diversamente percepito dalla persona malata e dal curante, oltreché variabile nel tempo).

Linee guida AAN

Strutturate in 7 quesiti - che “generano” ben 30 raccomandazioni argomentate, molte con più *statement* indicati con numero e lettera - le linee guida dell’*American Academy of Neurology* (AAN)^(37,38) si basano essenzialmente sulle evidenze degli RCTs a novembre 2016.

Il *panel* di esperti ribadisce, infatti, che i dati osservazionali non hanno influenzato le conclusioni, pur ammettendo che di essi si è comunque tenuto conto se giudicati appropriati. Le problematiche affrontate sono state raggruppate per tema, ovvero: 17 raccomandazioni per quando e come iniziare la DMT (*starting*), 10 per lo *switching*, 3 per l’eventuale sospensione del trattamento (*stopping*). Considerando soprattutto la rapida evoluzione in atto dello scenario terapeutico, gli esperti nordamericani sottolineano:

- le problematiche sulla “generalizzabilità”/estrapolazione al *real word* delle conclusioni degli RCTs, che può limitare la validità di alcune raccomandazioni;
- la correlata indisponibilità di dati consolidati sull’efficacia reale (*effectiveness*) e la sicurezza a lungo termine dei farmaci di più recente commercializzazione;
- l’impossibilità di “catturare” i cambiamenti diacronici nella pratica clinica, spesso rapidi e correlati all’accumulo di esperienza;
- la conseguente necessità di un aggiornamento delle linee guida a breve termine (*in the not-too-distant future*) – a tal proposito, si consideri che le precedenti dell’AAN risalgono al 2002!

Inoltre, si ribadisce la necessità del coinvolgimento del paziente nel processo decisionale e della personalizzazione del trattamento, oltre che del monitoraggio dell’aderenza e della valutazione delle comorbidi- tà. Infine, tra i suggerimenti per le ricerche future, si enfatizza l’urgenza di biomarcatori validati (verso una medicina di precisione) e di studi clinici “pragmatici” (osservazionali/adattativi) che riflettono, meglio degli RCTs, la complessità e la variabilità del mondo reale.

In Internet sono disponibili i testi completi delle linee guida e nel sito della [Fondazione Serono](#) è possibile consultarne la versione italiana ([link](#)). Dai numerosi e autorevoli commenti, emergono alcune significative considerazioni^(39,40). In sintesi:

- come per l’ECTRIMS/EAN, il li-

vello della forza delle raccomandazioni dell'AAN - espresso come "obbligo clinico" graduato in A (si deve fare - *must do*), B (si dovrebbe fare - *should do*) e C (si potrebbe fare - *may do*) - è nel complesso basso per scarsità/assenza di robuste evidenze: poche raccomandazioni sono classificate in A, la gran parte in B e numerose in C;

- persistono "incertezze", la più significativa delle quali è forse quella sulla scelta della DMT in pazienti con nuova diagnosi di malattia; mancano evidenze significative anche per *switching* e *stopping* del trattamento e alcune raccomandazioni possono generare confusione;
- si considerano anche terapie di combinazione, ad esempio natalizumab e interferone, raramente utilizzate e che possono ulteriormente confondere il lettore occasionale;
- di fatto si sottostimano i risultati degli studi osservazionali di *real life*;
- non sono forniti - e vale anche per le linee guida ECTRIMS/EAN - formali algoritmi di trattamento, da molti ritenuti utili per la pratica quotidiana.

Premesse queste considerazioni generali, è interessante confrontare le due linee guida (ECTRIMS/EAN vs AAN). Il confronto è peraltro utile per individuare "criticità" e anche per valutarne la possibilità di implementazione in relazione a risorse e vincoli normativi locali. Sussiste una sostanziale (ma non completa) convergenza su:

- l'elevata qualità delle evidenze sulla scelta dei farmaci iniettivi nei pazienti con CIS, con opzione preferenziale per IFN β -1a sottocute ad alto dosaggio;
- la necessità di iniziare subito una DMT nella SM-RR accertata, coinvolgendo il paziente nella non facile scelta del farmaco migliore nel suo caso - da notare che l'AAN raccomanda alemtuzumab, fingolimod o natalizumab (Raccomandazione 14 - *starting*, livello B) in presenza di malattia "*very active*" senza peraltro esplicitare cosa si debba intendere per "molto attiva/a intensa attività"; d'altra parte, in assenza di studi *head-to-head*, restano comuni incertezze sulla scelta del farmaco (cladribina compresa) per lo *switching* in pazienti con risposta subottimale, pur nella condivisione della preferenza per uno *switch* verticale (*escalation*) piuttosto che laterale (incluso IFN β -1a ad alto dosaggio);
- la raccomandazione di continuare comunque la DMT in pazienti stabili clinicamente e alla MRI - da notare che l'AAN indica con *breakthrough disease* il sempre possibile "cambio di passo" negativo della malattia, che si fa "più attiva" in corso di DMT;
- l'assenza assoluta di evidenze di efficacia per iniettivi e fingolimod nella SM-PP, per la quale anche per l'AAN va offerto ocrelizumab (Raccomandazione 17 - *starting*, livello B con rischi che superano i benefici), senza peraltro specificare - ma è al momento impossi-

le farlo - quali pazienti potrebbero effettivamente trarne beneficio;

- l'importanza del monitoraggio MRI, oltre che clinico, per valutare la risposta terapeutica - l'AAN, contrariamente all'ECTRIMS/EAN, non fornisce suggerimenti espliciti sulla cadenza dei controlli di risonanza. Relativamente ad altre significative differenze tra le due linee guida, peraltro attese, si segnalano in particolare i diversi approcci rispetto a:
 - gravidanza - l'AAN suggerisce, invero cautamente (livello B per tutte le raccomandazioni inerenti), di consigliare alla donna di interrompere la DMT prima di un programma concepimento, di interromperla se in atto a concepimento accertato e comunque di non iniziarla in corso di gravidanza, fatti salvi i casi in cui i rischi di attività della malattia superano i benefici della terapia; l'ECTRIMS/EAN, come già segnalato, ha un atteggiamento "cautamente" più aggressivo (forza delle raccomandazioni "debole"), soprattutto in presenza di attività di malattia, suggerendo di proseguire la terapia iniettiva e, in caso di elevata attività, di proporre natalizumab, informando dei rischi correlati;
 - SM-SP - valutazioni difformi del rapporto rischio/benefico e assenza di alternative portano le due Società a conclusioni divergenti sul mitoxantrone: l'AAN lo controindica di fatto, se i benefici non controbilanciano i rischi (Raccomandazione 13 - *starting*, livello B), mentre l'ECTRIMS/EAN lo

raccomanda, sia pur con un grado di forza “debole”, previa discussione con il paziente di rischi e benefici. In un “polemico” editoriale di commento ⁽⁴¹⁾, lo spagnolo Xavier Montalban (primo Autore delle linee guidaECTRIMS/EAN) e la canadese Ruth Ann Marrie (nel *panel* delle linee guida AAN), rimarcano le divergenze descritte e ne segnalano altre prevalentemente metodologiche. In particolare:

- la formulazione dei quesiti è “leggermente” differente e riflette la diversità quantitativa e qualitativa dei gruppi di lavoro, essendo più numeroso e diversificato quello dell’AAN che ha coinvolto anche persone malate – nell’insieme entrambe le linee guida appaiono *patient-centered*, forse con una connotazione più accentuata in quelle nordamericane;
- d'altra parte l’AAN esclude dalle

valutazioni gli studi osservazionali, in tal mondo lasciando per così dire irrisolte questioni importanti: infatti, nella pratica clinica quotidiana non è soltanto importante conoscere i dati dei RCTs - ovvero la comparazione tra un farmaco e il placebo in una popolazione omogenea trattata per un breve periodo – quanto piuttosto decidere quale sia il farmaco migliore per la persona malata che si ha di fronte, considerando la sua età, le comorbidità, le preferenze e quant’altro attiene al mondo reale per personalizzare al meglio il trattamento;

- le raccomandazioni dell’AAN sono state riviste e “rivotate” dopo un periodo di “commento pubblico” (metodo Delphi);
- infine, le differenze sono ovviamente maggiori sulle problematiche dove mancano evidenze di qualità elevata ed è su queste te-

matiche che occorre lavorare per perfezionare e semplificare il processo decisionale.

In definitiva il titolo del “polemico” editoriale, che gioca sulla frase idiomatica inglese “*ships passing in the night*”, è giustificato: le linee guida europee e nordamericane appaiono (quasi) “come due navi che si incrociano nella notte”, ovvero, in senso traslato, come due persone che hanno un breve incontro e si scambiano poco parole, prima di allontanarsi e continuare il loro cammino per non incontrarsi mai più.

In quel “quasi” c’è in fondo l’auspicio che le Società Scientifiche di tutto il mondo dialoghino tra loro, mirando a linee guida condivise che non rappresentino – per dirla con gli Autori dell’editoriale – un *conundrum*, cioè un rompicapo o anche un “fattore confondente” per chi le deve utilizzare nella pratica clinica quotidiana.

Bibliografia

1. Giovannoni G. Disease-modifying treatments for early and advanced multiple sclerosis: a new treatment paradigm. *Curr Opin Neurol*. 2018;31(3):233-243.
2. Obama B. Video and transcript - President Obama: Speech on the Precision Medicine Initiative. January 30, 2015. All’indirizzo: <http://www.shalldnation.com/2015/01/30/president-obama-speech-precision-medicine-initiative-jan-30-2015-white-house/#sthash.Elu9WMPm.dpuf> ultimo accesso 29 agosto 2018.
3. Sharon F. Terry Obama’s Precision Medicine Initiative. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2015; 19(3):113-4.
4. AA.VV. Medicina di precisione. *Recenti Prog Med* 2016; Suppl Forward1 – Disponibile online nel sito del Progetto Forward (<http://for-ward.recentiproggressi.it/medicina-di-precisione/>) – ultimo accesso 29 agosto 2018. La pubblicazione offre dati e interessanti spunti di riflessione sull’argomento.
5. Toward Precision Medicine: Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease – National Research Council – 2011 National Academies Press. Disponibile online (plengegen.com/wp-content/uploads/4_Toward-Precision-Medicine.pdf) – vedi anche il sito dell’Editore ([link](#)) e PubMed ([link](#)).
6. Burki TK. Defining precision medicine. *Lancet Oncol*. 2017;18(12):e719.
7. Tan L, Jiang T, Tan L, Yu JT. Toward precision medicine in neurological diseases. *Ann Transl Med*. 2016;4(6):104.
8. Giovannoni G, Cutter G, Sormani MP, et al. Is multiple sclerosis a length-dependent central axonopathy? The case for therapeutic lag and the asynchronous progressive MS hypotheses. *Mult Scler Relat Disord*. 2017; 12:70-8.
9. Giovannoni G. Personalized medicine in multiple sclerosis. *Neurodegener Dis Manag*. 2017;7(6s):13-17.
10. Feuillet L, Reuter F, Audoin B, et al. Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2007;13(1):124-7.
11. De Stefano N, Giorgio A, Battaglini M, et al. Assessing brain atrophy rates in a large population of untreated multiple sclerosis subtypes. *Neurology*. 2010;74(23):1868-76.

12. Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon-Beta-1a in MS (SPECTRIMS) Study Group. Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS: clinical results. *Neurology*. 2001;56(11):1496-504.
13. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al; ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376(3):209-220.
14. van Munster CE, Uitdehaag BM. Outcome measures in clinical trials for multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2017;31(3):217-236.
15. Pontecorvo S, Altieri M. Biomarcatori nella sclerosi multipla. SMile - Sclerosi Multipla Informazione Letteratura Evidenze. 2018 Giugno; 2 (suppl 2): 26-33. Disponibile online, previa registrazione gratuita, nel sito della Rivista (<https://www.smilejournal.it/>).
16. Thouvenot E. Multiple sclerosis biomarkers: helping the diagnosis? *Rev Neurol (Paris)*. 2018;174(6):364-371.
17. Salzer J, Svenningsson A, Sundström P. Neurofilament light as a prognostic marker in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2010;16(3):287-92.
18. Martínez MA, Olsson B, Bau L, et al. Glial and neuronal markers in cerebrospinal fluid predict progression in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2015;21(5):550-61.
19. Khalil M, Teunissen CE, Otto M, et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(10):577-589.
20. Kalincik T, Manouchehrinia A, Sobisek L, et al.; MSBase Study Group. Towards personalized therapy for multiple sclerosis: prediction of individual treatment response. *Brain*. 2017;140(9):2426-2443.
21. Sormani MP. Prognostic factors versus markers of response to treatment versus surrogate endpoints: three different concepts. *Mult Scler*. 2017;23(3):378-381.
22. Martina R, Jenkins D, Bujkiewicz S, et al. The inclusion of real world evidence in clinical development planning. *Trials*. 2018;19(1):468.
23. Ribizzi G. Criteri decisionali nella terapia della sclerosi multipla. SMile - Sclerosi Multipla Informazione Letteratura Evidenze. 2018 Giugno; 2 (suppl 2): 34-41. Disponibile online, previa registrazione gratuita, nel sito della Rivista (<https://www.smilejournal.it/>).
24. Hirakawa A, Asano J, Sato H, Teramukai S. Master protocol trials in oncology: Review and new trial designs. *Contemp Clin Trials Commun*. 2018;12:1-8.
25. Zhang Y, Salter A, Cutter G, Stüve O. Clinical trials in multiple sclerosis: milestones. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018; 11:1756286418785499.
26. 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.
27. Gaetani L, Prosperini L, Mancini A, et al. 2017 revisions of McDonald criteria shorten the time to diagnosis of multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. *J Neurol*. 2018 Sep 8. doi: 10.1007/s00415-018-9048-8.
28. Mantero V. L'applicazione clinica dei criteri diagnostici di McDonald 2017. SMile - Sclerosi Multipla Informazione Letteratura Evidenze. 2018 Maggio; 2 (1): 6-41. Disponibile online, previa registrazione gratuita, nel sito della Rivista (<https://www.smilejournal.it/>).
29. Ransohoff RM, Hafler DA, Lucchinetti CF. Multiple sclerosis-a quiet revolution. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(3):134-42.
30. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al. ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018;24(2):96-120.
31. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al. ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2018;25(2):215-237.
32. Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al; CLARITY Study Group. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362(5):416-26.
33. Thompson AJ. Commentary on the ECTRIMS-EAN guideline for pharmacological treatment of multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018 Apr 17; 11:1756286418770378.
34. Comi G, Radaelli M, Soelberg Sørensen P. Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Lancet*. 2017;389(10076): 1347-1356.
35. Romeo MAL, Martinelli V, Dalla Costa G, et al. Assessing the role of innovative therapeutic paradigm on multiple sclerosis treatment response. *Acta Neurol Scand*. 2018 Jul 22. doi: 10.1111/ane.12999.
36. Saposnik G, Montalban X. Therapeutic inertia in the new landscape of multiple sclerosis care. *Front Neurol*. 2018 Mar 20;9:174. doi: 10.3389/fneur.2018.00174.
37. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, et al. Practice guideline recommendations summary: disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018;90(17):777-788.
38. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, et al. Comprehensive systematic review summary: disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018;90(17):789-800.
39. Corboy JR, Weinschenker BG, Wingerchuk DM. Comment on 2018 American Academy of Neurology guidelines on disease-modifying therapies in MS. *Neurology*. 2018; 90(24):1106-1112.
40. Chitnis T, Giovannoni G, Trojano M. Complexity of MS management in the current treatment era. *Neurology*. 2018;90(17):761-762.
41. Marrie RA, Montalban X. Disease-modifying therapy in multiple sclerosis: two guidelines (almost) passing in the night. *Mult Scler*. 2018; 24(5):558-562.

Segreteria Organizzativa



MediMay Communication Srl
Via G. Antonelli, 47
00197 Roma
e-mail: info@medimay.it

Provider



MAPY Consulenza & Servizi Sas
Viale G. Matteotti, 1 – 50121 Firenze
e-mail: info@mapyformazione.it
Tel. 055 2342566, Fax 055 4641420

Con il supporto non condizionante di

