



ANALISI DEI DATI REAL WORLD DEI TRATTAMENTI PER LA SCLEROSI MULTIPLA: CONFRONTO TRA TERAPIE INIETTIVE E ORALI DI PRIMA LINEA NEI PAZIENTI SEGUITI DALLA CLINICA NEUROLOGICA DELL'AZIENDA SANITARIA UNIVERSITARIA GIULIANO ISONTINA

Analysis of real world data on first line treatments for Multiple Sclerosis: comparison between injectable and oral therapies in patients followed by the Neurological Clinic of the “Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina”

Carlamaria Larosa, Chiara Roni¹

Progetto di stage svolto presso ¹Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina, SC Assistenza Farmaceutica Ospedale Cattinara, Trieste

Keywords

Multiple Sclerosis,
Disease-Modifying
Therapies,
Real World Data,
Therapy Switch,
Adherence to Treatment

Abstract

Background In the last 10 years, therapeutic approach to treat Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) has totally changed and new Disease Modifying Therapies (DMT) has been rapidly developed. To date, a number of oral treatments are available. A promising improvement in the treatments of the pathology associated to a higher suitability of these drugs resulted in high interest in the clinical setting. Nonetheless, a more suitable oral drug will not necessarily translate into clinical effectiveness and safety. Data from real life clinical impact could be critical. The aim of our study is to compare oral vs injectable DMT for RRMS: posology and reasons for treatment discontinuation or therapy switch as well as medication persistence and adherence to treatment were analyzed.

Methods We have conducted a retrospective observational study on adult patients affected by RRMS. All patients were treated at Multiple Sclerosis Center of the Neurological Clinic Department of the Cattinara Teaching Hospital (Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina, ASUGI, Trieste). Patients included in the study were divided into two groups: 1. all new patients receiving an injectable DMT as first line therapy prescription during the period from 01/01/2010 to 31/12/2014 (injectable group); 2. all new patients receiving an oral DMT as first line therapy prescription during the period from 01/01/2015 to 31/12/2019 (oral group). Patients enrolled in the study were identified using a health administrative database, the Business Objects Web Intelligence.

Results The analysis included 136 patients (injectable group n=73; oral group n=63). During the follow-up period, patients discontinuing DMT therapy either for switch or stop were 30 (41%) and 15 (24%) in the injectable group and in the oral group, respectively. Most relevant reasons for therapy switch/discontinuation were side effects, therapeutic ineffectiveness and patient's independent choice. An evaluation of medication persistence showed a negative trend in both groups. Moreover, in the injectable group the first 6 months of therapy seems to be critical for therapy suspension.

Adherence to treatment was almost high in patients of both injectable and oral group: 74% of patients treated with injectable DMT were adherent to the prescribed therapy, while 94% of patients were adherent to the therapy in oral group.

Conclusion The present analysis confirms the usefulness of oral drugs in the management of RRMS and the suitability for many patients of a more comfortable and less invasive route of administration which is reflected not only in adherence to therapy but also in greater medication persistence. The adverse reactions detected in our study underline an uncertain safety profile for these drugs and highlight the importance of monitoring the risks and benefits in real world. Our study has the main limitation of the low sample size and further investigations of clinical efficacy and pharmacoeconomics aspects will be appropriate for a more complete knowledge of the opportunities offered by these drugs.

Introduzione

La Sclerosi Multipla

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia infiammatoria cronica demielinizzante che colpisce il Sistema Nervoso Centrale (SNC) sostenuta da un duplice meccanismo di autoimmunità e neurodegenerazione.

La malattia è caratterizzata dalla formazione di lesioni infiammatorie acute innescate da leucociti periferici attivati, che entrano nel SNC come conseguenza di un aumento di permeabilità della barriera emato-encefalica. Il sistema immunitario attacca il SNC danneggiando la mielina (la guaina formata da lipidi e proteine che avvolge e protegge le fibre nervose) e le fibre nervose stesse. La perdita di mielina si verifica in più aree (da cui il termine "multipla") denominate placche e provoca la formazione di un tessuto cicatriziale (da cui il termine "sclerosi"). La mielina ha la funzione fisiologica di facilitare la propagazione dei segnali elettrici lungo le fibre nervose, pertanto il suo danneggiamento causa il disturbo o l'interruzione degli impulsi nervosi. Le lesioni si riscontrano tipicamente a livello della sostanza bianca del SNC. Tuttavia, recenti ricerche hanno dimostrato un danneggiamento della sostanza grigia del SNC, verosimilmente associato a meccanismi di neurodegenerazione e all'insorgenza di disabilità irreversibile.

La SM è una patologia multifocale e la formazione delle placche può presentarsi in qualsiasi area del SNC, ma generalmente le lesioni si osservano con una maggiore frequenza a livello del cervello, del nervo ottico, del midollo spinale.

Le manifestazioni cliniche possono essere molto variabili e dipendono dalla localizzazione e dall'estensione dei focolai demielinizzanti; i sintomi più diffusi sono: difficoltà motorie, disturbi visivi, problemi di coordinazione, spasticità, disturbi cognitivi, affaticamento, dolore. La qualità della vita può essere ulteriormente ridotta dalla comparsa di disturbi dell'umore, dalla ridotta capacità lavorativa e di interazione sociale. La SM è la seconda causa più comune di disabilità nei giovani adulti ed è una delle malattie croniche a maggiore impatto economico [1].

Ad oggi l'eziologia della SM non è completamente conosciuta, ma si presume che essa sia una malattia multifattoriale in cui si riconoscono fattori ambientali e fattori genetici, che interagendo tra di loro determinano la sua comparsa. La latitudine geografica è tra i fattori di rischio ambientali riconosciuti; si rileva infatti, una maggiore incidenza della malattia nei paesi a latitudine più alta e ciò potrebbe essere correlato alla minore intensità di esposizione alla luce solare. Un aumento del rischio, infatti, si riscontra nei soggetti con deficit di vitamina D, la cui produzione endogena dipende dall'esposizione ai raggi solari. Altri fattori ambientali correlati all'insorgenza della malattia sono il fumo di sigaretta, l'obesità e le infezioni virali, soprattutto da virus di Epstein-Barr. Anche la predisposizione genetica ha un ruolo significativo nell'aumentare la probabilità di contrarre la malattia [2].

La patologia colpisce maggiormente i soggetti di sesso femminile; si stima che circa

tre quarti delle persone affette da SM siano donne. Questo dato è confermato da diversi studi e ad oggi il suo significato non è conosciuto, ma sappiamo che questa è una tendenza che si riscontra comunemente nelle patologie autoimmuni [3].

La SM può insorgere a qualsiasi età, ma generalmente l'esordio clinico della malattia si osserva nel giovane adulto, tra i 20 e 40 anni di età.

I dati epidemiologici più recenti dicono che a livello mondiale circa 2,5-3 milioni di persone sono affette da SM e di queste circa 600.000 sono in Europa. La malattia colpisce oltre 122.000 persone in Italia, con una diffusione doppia nelle donne rispetto agli uomini: si stimano più di 3.400 nuovi casi l'anno, con una incidenza stimata tra 5,5 e 6 su 100.000 abitanti in Italia (12 su 100.000 per la Sardegna) [4].

La SM può esordire in due principali varianti cliniche:

1. Sclerosi Multipla Recidivante Remittente (SMRR): diagnosticata in circa l'85% dei pazienti e caratterizzata dall'alternanza di episodi acuti di malattia e periodi di parziale o completo benessere;
2. Sclerosi Multipla Primariamente Progressiva (SMPP): insorge nel restante 10-15% dei pazienti e si manifesta con il progressivo peggioramento delle funzioni neurologiche per più di un anno senza remissioni. Si manifesta solitamente come un disturbo dell'andatura ed è associata con meno evidenza all'attività infiammatoria, ma piuttosto ad un processo neurodegenerativo.

Quando si manifestano sintomi neurologici senza l'evidenza radiologica di lesioni tipiche sufficienti a soddisfare i criteri per formulare diagnosi di Sclerosi Multipla, si fa riferimento alla cosiddetta "Sindrome Clinicamente Isolata" (CIS). La diagnosi di CIS non necessariamente evolve in SM conclamata, ma è associata all'aumento del rischio di un futuro sviluppo della malattia [1].

Vengono riconosciute forme particolarmente gravi, a rapida evoluzione, definite "maligne" (grave disabilità fisica e/o cognitiva sviluppata nell'arco di 5 anni; <5% dei casi) e forme ad evoluzione relativamente "benigna" (dopo vent'anni dall'esordio il paziente deambula autonomamente ed è cognitivamente integro; 10-20% dei casi). In rari casi la malattia può assumere un decorso *Progressive-Relapsing* (SMPR), caratterizzato da un'evoluzione progressiva fin dall'esordio, con crisi occasionali simili a quelle che si riscontrano nella forma recidivante-remittente; tuttavia i sintomi sono presenti anche nei periodi tra le crisi [5].

Strategie terapeutiche

Ad oggi non esistono terapie che possano risolvere definitivamente la SM, tuttavia disponiamo di diversi medicinali con cui trattare gli episodi acuti, modificare il decorso clinico della malattia o alleviare alcuni sintomi al fine di migliorare la qualità di vita dei pazienti.

Nel presente studio sono analizzati i farmaci che appartengono al gruppo delle Terapie Modificanti la Malattia (*Disease Modifying Therapies*, DMT) attualmente indicati per ridurre la frequenza e la gravità delle ricadute e diminuire la progressione della disabilità. In particolare, l'analisi si focalizza sui DMT registrati per il trattamento di prima linea della SMRR: interferone β , glatiramer acetato (GA), teriflunomide e dime-tilfumarato.

DMT iniettivi

I DMT formulati per essere somministrati per via iniettiva, approvati e rimborsati in Italia per il trattamento di prima linea della SMRR, sono riassunti in **Tabella 1**.

Tabella 1 DMT di prima linea somministrati per via iniettiva.

Nome commerciale	Interferone beta-1b		Interferone beta-1a		Glatiramer acetato			
	Betaferon®	Extavia®	Avonex®	Rebif®	Copaxone® 20	Copaxone® 40	Copemyli® 20	Copemyli® 40
Anno di approvazione	1995	2008	1997	1998	2005	2015	2017	2018
Dosaggio	250 mg	250 mg	30 mg	22/44mg	20 mg	40 mg	20 mg	40 mg
Via di somministrazione	SC	SC	IM	SC	SC	SC	SC	SC
Posologia	Giorni alterni	Giorni alterni	1 v/settimana	3 v/settimana	1 v/giorno	3 v/settimana	1 v/giorno	3 v/settimana

SC=sottocute; IM=intramuscolo.

Il meccanismo d'azione di questi farmaci non è ancora del tutto chiarito. Si ritiene che gli interferoni inibiscano l'attivazione di linfociti T, diminuiscano la produzione di citochine pro-infiammatorie, riducano la permeabilità della barriera emato-encefalica e limitino la migrazione dei linfociti T nel SNC. Il GA probabilmente agisce modulando la risposta immuno-infiammatoria e producendo effetti neuroprotettivi.

Interferone β e GA hanno efficacia simile, riducendo di circa un terzo la probabilità di sviluppo di una ricaduta e diminuendo lo sviluppo di lesioni attive visibili con risonanza magnetica in un periodo compreso tra 1 e 3 anni, sia nella CIS che nella SMRR [1]. Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, i principali effetti collaterali dell'interferone β , come riportato nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP), risultano uguali per tutte le formulazioni e includono: reazioni nel sito di iniezione, mal di testa, linfopenia, neutropenia, anemia, leucopenia, trombocitopenia, nausea e vomito, diarrea e sindrome simil-influenzale che si manifesta nel 70% dei pazienti all'inizio del trattamento per poi attenuarsi e scomparire gradualmente; si riscontrano con minor frequenza altre reazioni severe quali ideazioni suicide, allucinazioni, depressione, disfunzione epatica con aumento dei livelli di enzimi epatici, soprattutto ALT (Alanina Aminotransferasi) e danni epatici gravi quali insufficienza epatica acuta.

Gli effetti collaterali più frequentemente associati all'uso di GA, riportati in RCP, sono reazioni che si verificano nel sito di iniezione quali eritema, dolore, formazione di noduli, edema, infiammazione, ipersensibilità e prurito.

DMT orali

I DMT formulati per essere somministrati per via orale e approvati e rimborsati in Italia per il trattamento di prima linea della SMRR sono riassunti in **Tabella 2**.

Tabella 2 DMT di prima linea somministrati per via orale.

	Teriflunomide	Dimetilfumarato
Nome commerciale	Aubagio®	Tecfidera®
Anno di approvazione	2013	2014
Dosaggio	14 mg	20 mg
Via di somministrazione	Orale	Orale
Posologia	1 v/giorno	1 v/giorno

Teriflunomide è un DMT orale assunto in mono-somministrazione giornaliera. È il metabolita attivo di leflunomide, immunosoppressore approvato per il trattamento dell'artrite reumatoide. Teriflunomide esercita il suo effetto nel trattamento della SM inibendo in modo selettivo e reversibile l'enzima mitocondriale diidrorotato deidrogenasi (DHOH), necessario per la sintesi della pirimidina nelle cellule in attività proliferativa. Il medicinale è generalmente ben tollerato; gli effetti avversi più comuni riportati in RCP includono linfopenia, aumento delle transaminasi epatiche, ipertensione, nausea, diarrea e alopecia; si riportano con minore frequenza casi di neuropatia periferica (1-2%) e insufficienza renale acuta (1%).

Teriflunomide è potenzialmente teratogeno e pertanto è controindicato in gravidanza; esso è inoltre escreto nel latte materno e non può essere assunto durante l'allattamento. La molecola è caratterizzata da una lunga emivita (18-19 giorni) e per ottenere la sua completa eliminazione dall'organismo possono trascorrere da due mesi a 2 anni dalla sua sospensione.

L'azione teratogena e la lunga emivita rendono il farmaco inadatto a categorie di pazienti quali le giovani donne che potrebbero andare incontro a potenziali gravidanze, pazienti con storia di scarsa aderenza ai medicinali, soggetti affetti da disfunzione epatica o in trattamento con potenziali farmaci epatotossici.

Dimetilfumarato (DMF) è un DMT somministrato per via orale due volte al giorno. Esso agisce come profarmaco e dopo l'ingestione, a livello gastrointestinale, viene convertito nel suo metabolita attivo monometil fumarato (MMF) il quale viene eliminato attraverso la respirazione ed in parte attraverso l'escrezione renale o epatica.

Il meccanismo d'azione del DMF non è completamente noto, ma si presume che il farmaco sia in grado di attivare il fattore nucleare E2 (Nrf2) con conseguente attivazione

di una via intracellulare che porta all'aumento dell'espressione di geni che codificano per enzimi antiossidanti, con il risultato di ridurre lo stress ossidativo nei neuroni e, quindi, di avere un effetto neuroprotettivo. DMF ha un ulteriore effetto antinfiammatorio grazie all'attività di modulazione del fattore nucleare kB e alla conseguente sottoregolazione delle citochine pro-infiammatorie a favore della produzione di citochine anti-infiammatorie.

I principali effetti collaterali riportati in RCP sono sintomi gastrointestinali (nausea, dolore addominale, diarrea) e sintomi di flushing, generalmente autolimitanti (in circa il 30% degli individui hanno durata di circa una settimana e sono mitigati dall'uso di aspirina o dall'assunzione di DMF con il cibo). Tuttavia, con l'uso di DMF si osserva frequentemente la comparsa di linfopenia persistente ed è raccomandato un regolare monitoraggio.

Obiettivi

Negli ultimi 10 anni l'approccio terapeutico per il trattamento della SMRR è radicalmente cambiato anche a seguito del rapido sviluppo di nuovi DMT. In particolare, l'introduzione di trattamenti orali con dimostrata efficacia ha generato un grande interesse per l'opportunità di disporre di una via di somministrazione più comoda rispetto a quella iniettiva. Le nuove terapie orali rappresentano un'alternativa attraente e adeguata in diverse situazioni, ma sostenere una scelta terapeutica solo per la convenienza della via di somministrazione non è raccomandabile. Inevitabilmente in questi anni abbiamo assistito ad una riduzione dell'uso di DMT iniettivi a favore di un crescente uso di DMT orali, per i quali però disponiamo di pochi dati di sicurezza relativamente all'uso nella pratica clinica che, come sappiamo, presenta condizioni diverse da quelle che si realizzano nel contesto controllato degli studi clinici. Con il presente studio si vuole arricchire la conoscenza su tali farmaci, raccogliendo dati e informazioni ottenute dall'esperienza d'uso nella *real life*.

L'obiettivo dello studio è quello di confrontare le terapie DMT iniettabili e orali di prima linea indicate per la SMRR in termini di:

- sicurezza delle terapie, focalizzando l'analisi sugli eventuali switch farmacologici e sospensioni di terapia;
- persistenza del paziente in terapia;
- aderenza del paziente alla terapia.

Metodi

È stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo sui pazienti adulti afferenti al Centro Sclerosi Multipla della SC Clinica Neurologica dell'Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina, Ospedale di Cattinara, Trieste.

Per individuare il campione della popolazione oggetto dell'analisi è stato utilizzato il database Business Objects Web Intelligence, che consente l'interrogazione e l'analisi dei dati nell'ambito del sistema di Data Warehouse della regione Friuli Venezia Giulia. Al suo interno sono inseriti, tra gli altri, flussi amministrativi relativi all'assistenza sanitaria (ad esempio schede di dimissione ospedaliera) e farmaceutica (erogazioni di medicinali). Attraverso il database sono stati estratti i dati anagrafici degli assistiti, la terapia dispensata (con il dettaglio del principio attivo, dosaggio, forma farmaceutica, classe ATC, nome commerciale del medicinale, codice di autorizzazione all'immissione in commercio), la quantità erogata con il dettaglio della data e la spesa associata. Le informazioni sulle motivazioni di eventuale switch o sospensione sono state ottenute dall'analisi delle cartelle cliniche informatizzate, il cui accesso è stato limitato alle cartelle dei pazienti che hanno rilasciato il consenso al trattamento dei dati.

I soggetti inclusi nello studio rispondono ai seguenti criteri di inclusione:

- diagnosi di Sclerosi Multipla Recidivante Remittente (SMRR) formulata secondo i criteri di McDonald revisione del 2010 [6];
- primo avvio di terapia con DMT di prima linea a formulazione iniettiva nel periodo compreso tra il 01/01/2010 e il 31/12/2014;
- primo avvio di terapia con un DMT di prima linea a formulazione orale nel periodo compreso tra il 01/01/2015 al 31/12/2019;
- età maggiore di 18 anni.

I pazienti così reclutati sono stati distinti in due gruppi di studio definiti dalla terapia farmacologica prescritta:

- “Gruppo iniettivi”: pazienti che nel periodo compreso tra il 01/01/2010 al 31/12/2014 hanno iniziato il trattamento della SMRR con DMT di prima linea a somministrazione sottocutanea o intramuscolare (REBIF®, AVONEX®, BETAFERON®, COPAXONE®);
- “Gruppo orali”: pazienti che nel periodo compreso tra il 01/01/2015 al 31/12/2019 hanno iniziato il trattamento della SMRR con DMT di prima linea a somministrazione orale (TECFIDERA®, AUBAGIO®).

La scelta del periodo di osservazione per i due gruppi è legata all'introduzione dei DMT orali presso l'azienda sanitaria, che è avvenuta a gennaio 2015.

Sono stati esclusi i pazienti trasferiti o seguiti presso altri istituti o altre strutture ospedaliere nel periodo di osservazione.

Per l'analisi sono state prese in considerazione le seguenti variabili demografiche e cliniche:

- sesso;
- data di nascita;
- per ciascuna terapia: data di prima erogazione, numero di confezioni e unità posologiche erogate nel periodo di osservazione, data e causa dell'eventuale sospensione o switch ed eventuale seconda terapia erogata.

Per la valutazione della persistenza terapeutica dei pazienti, ciascun gruppo di studio è stato suddiviso in ulteriori 5 sottogruppi (6 mesi, 12 mesi, 24 mesi, 36 mesi e 48 mesi di osservazione) in funzione dell'effettivo periodo di osservazione di ciascun paziente (legato al momento di avvio della prima terapia con DMT all'interno dei 5 anni complessivi osservati). In ciascun sottogruppo è stato rilevato il numero di pazienti che ha interrotto la terapia nell'intervallo osservato rispetto al totale dei pazienti osservati nello specifico sottogruppo.

Il periodo complessivo di osservazione per ciascun paziente è stato ottenuto come differenza tra la data di fine terapia (o fine del periodo di osservazione per i pazienti che hanno continuato la terapia per tutto il periodo di osservazione) e la data di prima erogazione. La data di fine terapia è stata calcolata come data di ultima erogazione +60 giorni, dato che la farmacia ospedaliera effettua erogazioni pari a 2 mesi di trattamento.

La persistenza alla terapia è stata calcolata considerando il periodo di tempo compreso tra prima erogazione e ultima erogazione più 60 giorni, quindi esprime il tempo totale in cui il paziente è rimasto in terapia durante l'osservazione.

L'aderenza terapeutica è definita dall'OMS come il grado in cui il paziente segue le raccomandazioni del medico riguardanti le dosi, i tempi e la frequenza dell'assunzione del farmaco per l'intera durata della terapia.

Nel presente studio, per valutare l'aderenza alla terapia farmacologica è stato necessario fare delle assunzioni: i flussi di dati utilizzati per rilevare l'erogazione dei medicinali registrano la dispensazione delle confezioni e tale dato è stato ritenuto sovrapponibile all'assunzione reale della terapia stessa. Sono stati considerati “aderenti” i pazienti che hanno ricevuto un numero di unità posologiche sufficiente a coprire un periodo $\geq 80\%$ del periodo complessivo di osservazione, secondo la posologia descritta in scheda tecnica.

Il confronto tra gruppi di dati è stato effettuato utilizzando il test non parametrico di Spearman. La relazione tra gruppi di variabili è stata calcolata con una regressione lineare semplice. La significatività statistica è stata definita per $p < 0,05$.

L'analisi statistica è stata eseguita con il software SPSS versione 24 per Windows.

Risultati

Sono stati inclusi 136 pazienti seguiti dal Centro Sclerosi Multipla della Clinica Neurologica dell'Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina, Ospedale di Cattinara, Trieste; di questi, 73 (57%) sono stati trattati con DMT in formulazione iniettiva (“gruppo iniettivi”) e 63 (43%) con DMT in formulazione orale (“gruppo orali”).

Le caratteristiche demografiche dei pazienti sono riportate in **Tabella 3**, mentre la **Tabella 4** descrive la distribuzione dei pazienti per sesso e per terapia prescritta.

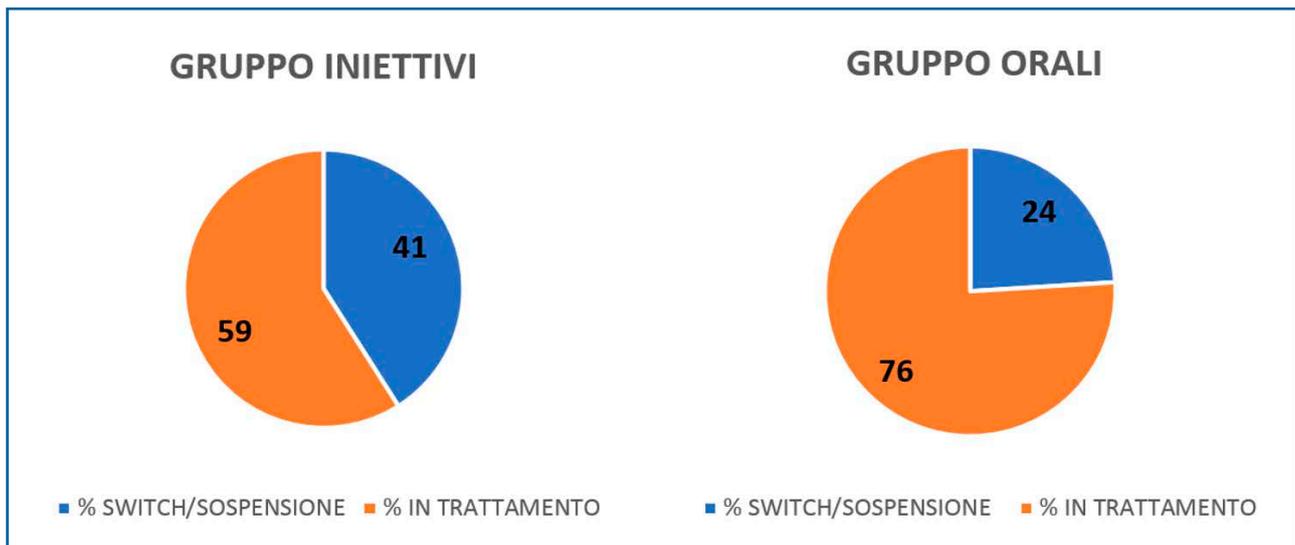
Tabella 3 Caratteristiche demografiche dei pazienti inclusi nello studio.

Caratteristiche	Pazienti totali N=136	GRUPPO INIETTIVI N=73	GRUPPO ORALI N=63
Maschi, n (%)	46 (34)	23 (31)	23 (36)
Femmine, n (%)	90 (66)	50 (69)	40 (64)
Età media all'avvio di terapia (SD)	38,5 (±10,8)	39,0 (±10,6)	38,0 (±10,1)
Tra 18 e 30 anni, n (%)	36 (26)	20 (27)	16 (25)
Tra 31 e 40 anni, n (%)	38 (28)	18 (25)	20 (32)
Tra 41 e 50 anni, n (%)	49 (36)	27 (37)	22 (35)
Tra 51 e 60 anni, n (%)	9 (7)	5 (7)	4 (6)
Oltre 80 anni, n (%)	4 (3)	3 (4)	1 (2)

Tabella 4 Dettaglio delle terapie prescritte nel “gruppo iniettivi” e nel “gruppo orali”.

GRUPPO INIETTIVI	Pazienti	Femmine	Maschi
Avonex®, n (%)	21 (29)	14 (28)	7 (30)
Betaferon®, n (%)	9 (12)	7 (14)	2 (9)
Copaxone, n (%)	22 (30)	16 (32)	6 (26)
Rebif®, n (%)	21 (29)	13 (26)	8 (35)
Totale	73	50	23
GRUPPO ORALI	Pazienti	Femmine	Maschi
Aubagio®, n (%)	11 (17)	7 (17)	4 (17)
Tecfidera®, n (%)	52 (83)	33 (83)	19 (83)
Totale	63	40	23

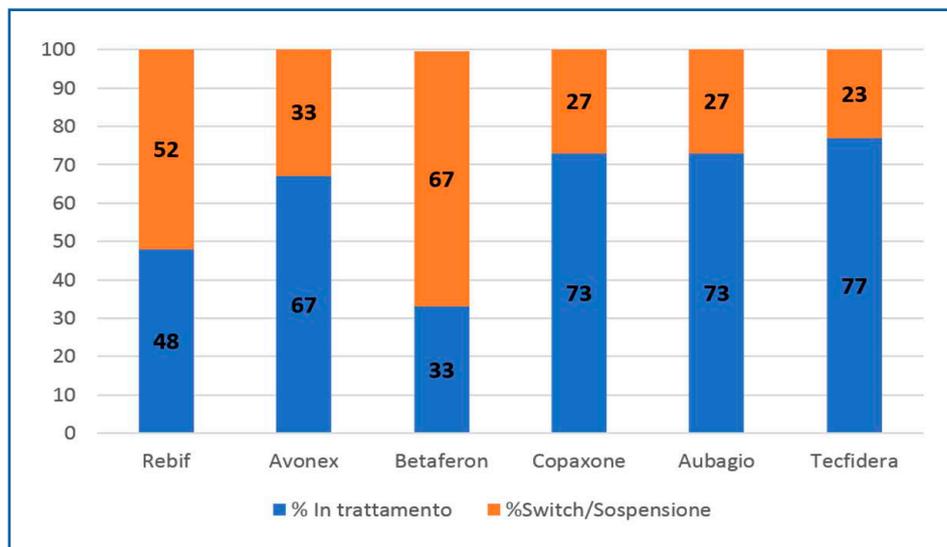
I pazienti che hanno interrotto la terapia sia per switch terapeutico che per sospensione sono stati 30 (41%) nel “gruppo iniettivi” e 15 (24%) nel “gruppo orali”, durante il periodo di osservazione (**Figura 1**).

**Figura 1** Confronto tra la percentuale di pazienti che interrompono la terapia e la percentuale di pazienti che rimangono in trattamento durante il periodo di osservazione.

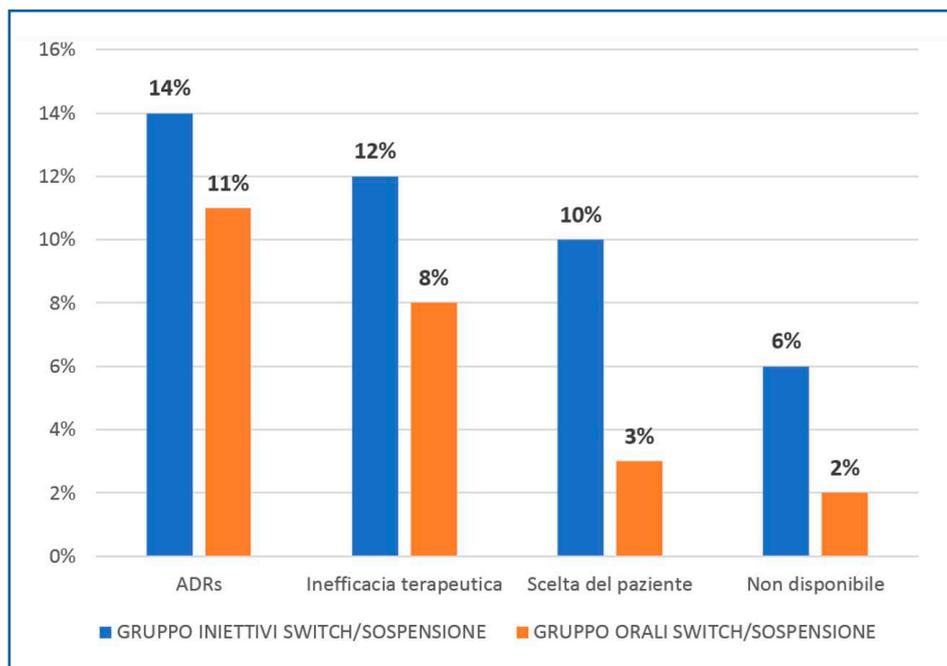
In particolare, i pazienti che sospendono la terapia per passare ad un nuovo DMT (switch) sono il 20,5% nel “gruppo iniettivi” e il 19,0% nel “gruppo orali”; i pazienti che sospendono per interrompere definitivamente la terapia con DMT sono il 20,5% nel “gruppo iniettivi” e il 4,8% nel “gruppo orali” (**Tabella 5**). Il dettaglio per ciascun DMT incluso nello studio è riportato in **Figura 2**.

Tabella 5 Confronto tra switch e sospensioni di terapia nel “gruppo iniettivi” e nel “gruppo orali”.

	GRUPPO INIETTIVI	GRUPPO ORALI
Switch terapeutico, n (%)	15 (20,5)	12 (19,0)
Sospensione terapia, n (%)	15 (20,5)	3 (4,8)
Totale pazienti	73	63

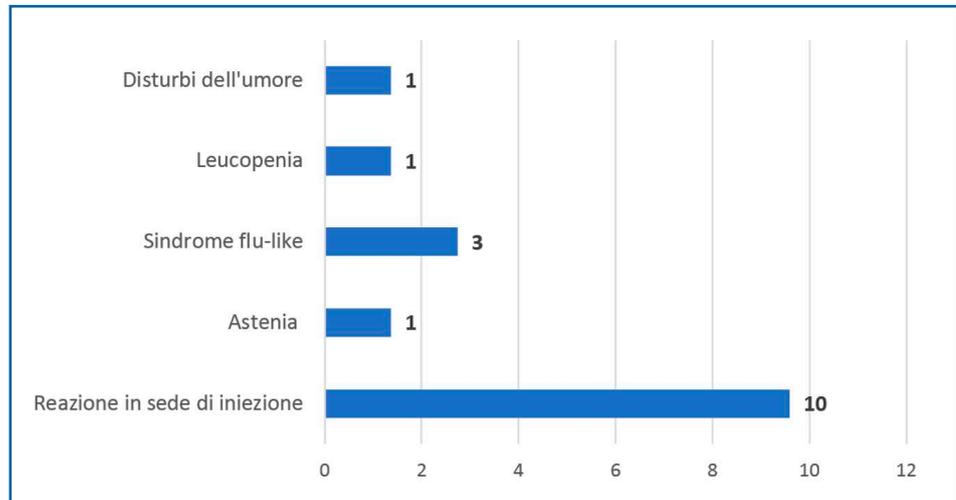
Figura 2 Confronto tra percentuale di pazienti che interrompono la terapia (switch/sospensione) e percentuale di pazienti che restano in terapia per ogni DMT incluso nello studio.

Le motivazioni che hanno portato a switch terapeutico o sospensione della terapia sono state le seguenti: insorgenza di reazioni avverse al farmaco (*Adverse Drug Reactions*, ADR), inefficacia terapeutica constatata dalla progressione della malattia, decisione autonoma del paziente di sospendere il farmaco. Tali dati sono riportati in **Figura 3**.

Figura 3 Confronto tra “gruppo iniettivi” e “gruppo orali” relativamente alle motivazioni che hanno determinato l'interruzione della terapia (switch/sospensione).

Nel “gruppo iniettivi”, le principali ADR che hanno portato a switch o sospensione della terapia sono state reazioni in sede di iniezione (dolore, gonfiore, noduli; **Figura 4**). Nello specifico di ciascun DMT a formulazione iniettiva, le ADR segnalate nel periodo di osservazione sono le seguenti:

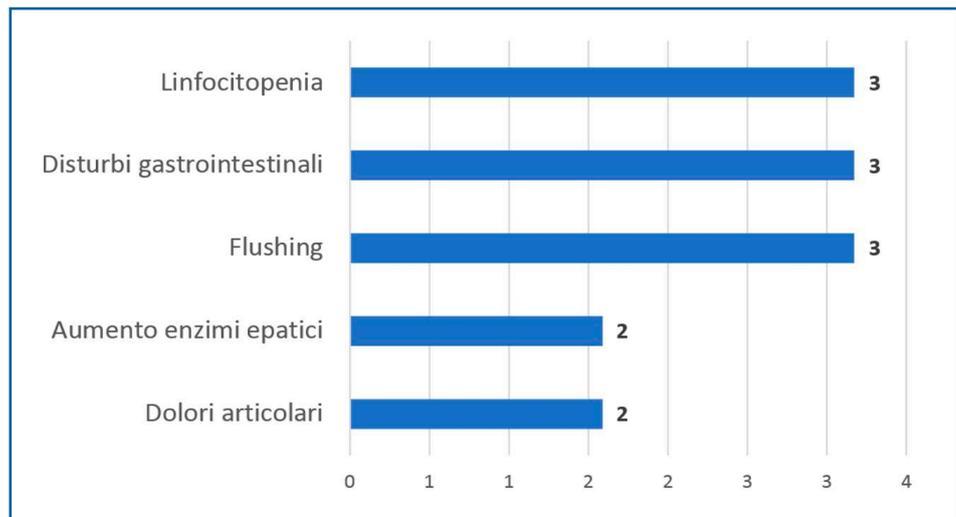
Figura 4 ADR rilevate nel “gruppo iniettivi”.



- Avonex®: reazioni in sede di iniezione;
- Betaferon®: reazioni in sede di iniezione;
- Copaxone®: disturbo dell'umore, reazione in sede di iniezione;
- Rebif®: astenia, sindrome *flu-like*, leucopenia.

Le reazioni avverse associate ai DMT orali che si sono manifestate nei pazienti osservati e che hanno portato all'interruzione della terapia sono state le seguenti: flushing, disturbi gastrointestinali (nausea e vomito), linfocitopenia (**Figura 5**).

Figura 5 ADR rilevate nel “gruppo orali”.



Si riporta in **Tabella 6** il dettaglio delle sospensioni, degli switch terapeutici e delle rispettive motivazioni per i singoli DMT analizzati nel presente studio e in **Tabella 7** i dati nei due gruppi di studio separatamente.

Tabella 6 Confronto tra i singoli DMT relativamente alle interruzioni di terapia (switch/sospensioni) e alle corrispondenti motivazioni.

GRUPPO INIETTIVI	ADR	Inefficacia	Altre motivazioni	Totale
Avonex®, n (%)	3 (4)	3 (4)	1 (2)	7 (10)
Betaferon®, n (%)	2 (3)	1 (1)	3 (4)	6 (8)
Copaxone®, n (%)	3 (4)	3 (4)	0	6 (8)
Rebif®, n (%)	3 (4)	2 (3)	6 (8)	11 (15)
GRUPPO ORALI	ADR	Inefficacia	Altre motivazioni	Totale
Aubagio®, n (%)	0	2 (3)	1 (2)	3 (5)
Tecfidera®, n (%)	7 (11)	3 (5)	2 (3)	12 (19)

Tabella 7 Motivazioni di switch terapeutico e di interruzione terapia nel “gruppo iniettivi” e nel “gruppo orali”.

GRUPPO INIETTIVI	ADR	Inefficacia	Scelta del paziente	Non disponibile
SWITCH TERAPEUTICO, n (%)	7 (10)	8 (11)	0	0
SOSPENSIONE TERAPIA, n (%)	3 (4)	1 (1)	7 (10)	4 (6)
Totale	10 (14)	9 (12)	7 (10)	4 (6)
GRUPPO ORALI	ADR	Inefficacia	Scelta del paziente	Non disponibile
SWITCH TERAPEUTICO, n (%)	6 (9)	5 (8)	0	1 (2)
SOSPENSIONE TERAPIA, n (%)	1 (2)	0	2 (3)	0
Totale	7 (11)	5 (8)	2 (3)	1 (2)

Relativamente alla scelta della seconda terapia in caso di switch, nel “gruppo iniettivi” è stato effettuato uno switch con altro DMT di prima linea in 9 pazienti (12%), mentre per 6 pazienti (8%) è stata scelta una terapia di seconda linea; nel “gruppo orali” 10 pazienti (16%) sono stati trattati con altro DMT di prima linea, mentre in 2 casi (3%) è stata avviata una terapia di seconda linea. In entrambi i gruppi è stata scelta una terapia di seconda linea solo nei casi di mancanza di efficacia del primo trattamento somministrato al paziente.

Per valutare la persistenza dei pazienti alla terapia e analizzare dopo quanto tempo dall’inizio della terapia i pazienti sono andati incontro a interruzione della stessa (sia switch che sospensione di terapia), sono stati definiti 5 periodi di osservazione (6 mesi, 12 mesi, 24 mesi, 36 mesi, 48 mesi) in funzione del momento nel quale i pazienti sono entrati nell’osservazione (data di prima erogazione) rispetto ai 5 anni considerati; in ogni sottogruppo è stato rilevato il numero di pazienti complessivamente osservati nel periodo di riferimento e il numero di pazienti che in quel periodo non interrompevano la terapia. I risultati ottenuti sono riportati in **Tabella 8**.

Tabella 8 Persistenza dei pazienti alla terapia.

GRUPPO INIETTIVI	Pazienti osservati	Pazienti rimasti in trattamento	Persistenza alla terapia (%)
6 MESI	63	33	52
12 MESI	58	28	48
24 MESI	48	22	46
36 MESI	35	14	40
48 MESI	19	5	26
GRUPPO ORALI	Pazienti osservati	Pazienti rimasti in trattamento	Persistenza alla terapia (%)
6 MESI	53	38	72
12 MESI	46	32	70
24 MESI	31	20	65
36 MESI	22	12	55
48 MESI	13	7	54

Tracciando su un grafico i valori della persistenza alla terapia espressa in percentuale in funzione del tempo di osservazione otteniamo 2 rette di tendenza relative a ciascun gruppo di studio (**Figura 6**).

Considerando l’aderenza alla terapia, il 74% dei pazienti è risultato aderente nel “gruppo iniettivi”, mentre è stato ottenuto che il 94% è stato aderente nel “gruppo orali” (**Figura 7**).

L’aderenza dei pazienti alla terapia in relazione a ciascun DMT incluso nella presente analisi è mostrata in **Figura 8**.

Figura 6 Rappresentazione della persistenza alla terapia rilevata nei due gruppi di studio in funzione del tempo di osservazione.

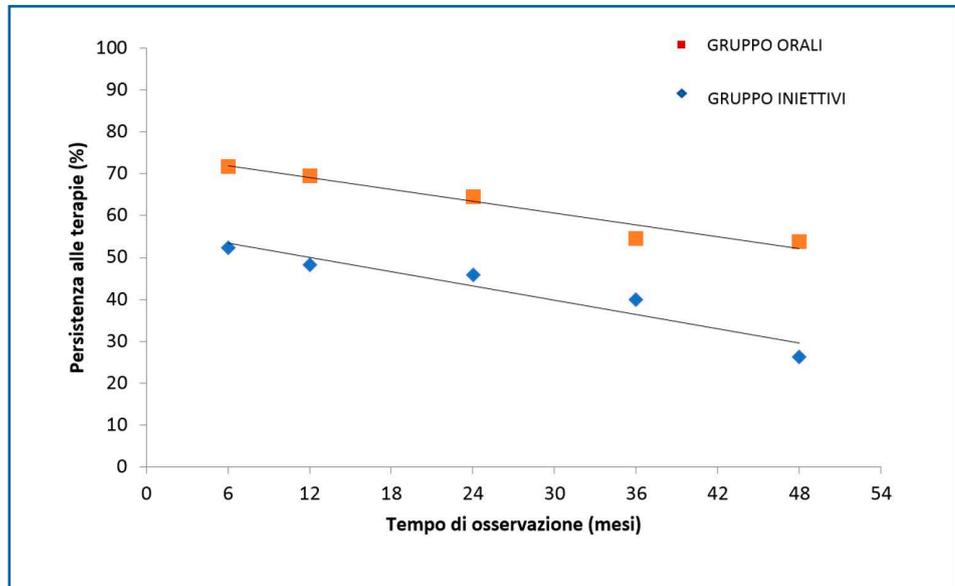


Figura 7 Confronto tra pazienti aderenti e pazienti non aderenti alla terapia nel "gruppo iniettivi" e nel "gruppo orali".

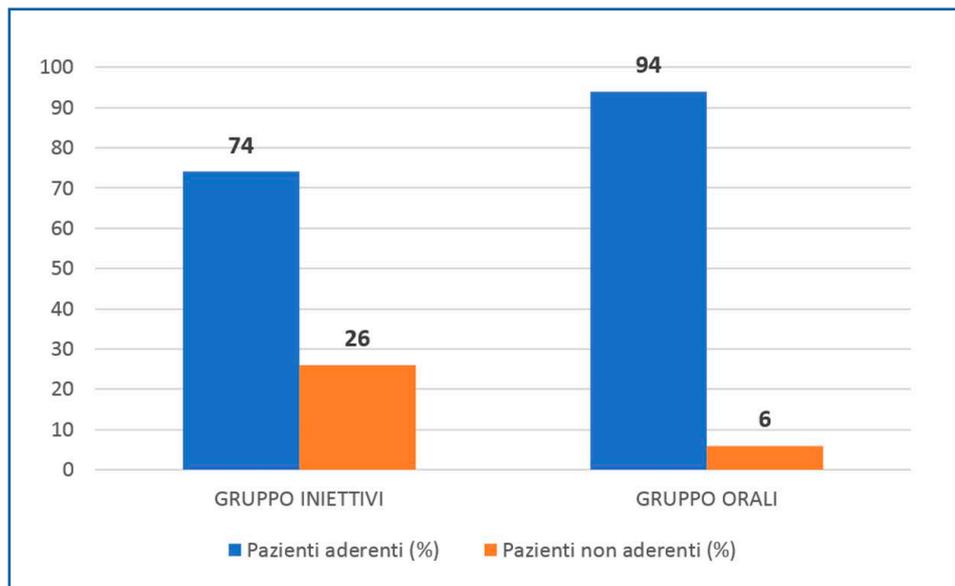
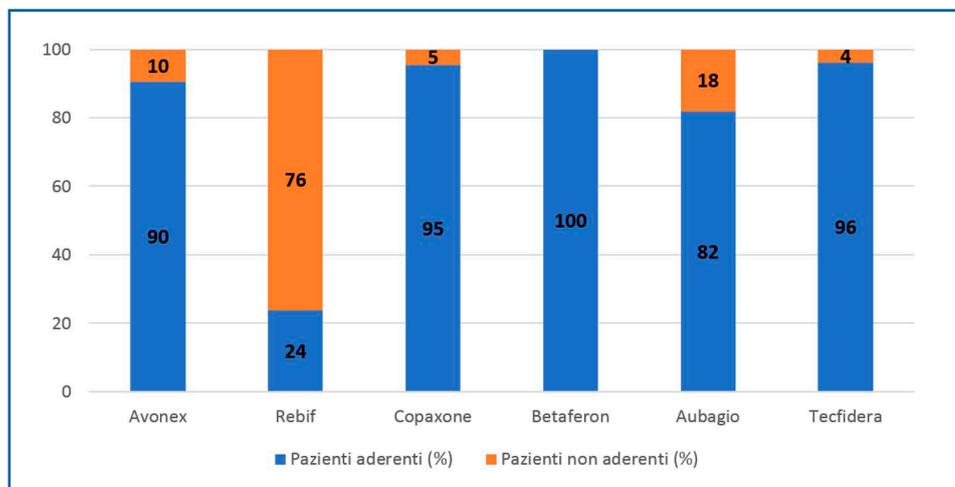


Figura 8 Confronto tra percentuale di pazienti aderenti e percentuale di pazienti non aderenti per ogni DMT.



Discussione

L'analisi dei dati del presente studio ha permesso di valutare la gestione farmacologica della RRMS alla luce dei cambiamenti terapeutici avvenuti negli ultimi 10 anni.

I gruppi di pazienti inclusi nello studio risultano omogenei per sesso ed età. L'età media del campione analizzato è coerente con l'età media di insorgenza della malattia nella popolazione generale; inoltre, in linea con quanto riportato nella letteratura, in entrambi i gruppi di studio le donne sono numericamente più rappresentate (circa il 70% dei pazienti arruolati in ciascun gruppo è di sesso femminile).

Confrontando i due gruppi di studio si evidenzia un maggior numero di switch terapeutici e sospensioni di terapia nel "gruppo iniettivi" ($p < 0,05$). Esaminando nel dettaglio questo aspetto, si può notare che nel "gruppo iniettivi" le interruzioni di terapia sono rappresentate nella metà dei casi da sospensioni definitive della terapia; questo risultato può essere spiegato valutando le motivazioni che hanno portato alla sospensione della terapia. Nel "gruppo iniettivi", infatti, le interruzioni di terapia sono frequentemente associate ad effetti collaterali legati alla via di somministrazione. Tenendo conto che nel periodo di osservazione del "gruppo iniettivi" non erano ancora in commercio i DMT orali, l'elevato numero di interruzioni con i farmaci iniettivi può essere spiegato dall'assenza di una via di somministrazione alternativa a quella iniettiva.

È stato segnalato un numero maggiore di ADR nel "gruppo iniettivi" (14% vs 11%); tuttavia le ADR associate all'uso di DMT orali descrivono prevalentemente eventi seri, quali la linfocitopenia e l'aumento di enzimi epatici, evidenziando la necessità di un approfondimento del profilo di sicurezza di tali farmaci. Tutte le ADR segnalate sono relative ad eventi noti e riportati nei rispettivi RCP. Occorre segnalare che nel "gruppo orali" le ADR segnalate sono associate esclusivamente all'uso di Tecfidera[®]. Probabilmente ciò può essere spiegato dal basso numero di pazienti trattati con Aubagio[®] nel centro durante il periodo di osservazione. Nei pazienti in trattamento con DMT iniettivi si riscontra una maggiore frequenza di fallimento terapeutico rispetto a quanto riportato per i DMT orali (12% vs 8%) e quindi, un minor controllo della malattia con l'uso di tali farmaci.

L'inefficacia terapeutica verificatasi con i DMT orali solo in pochi casi ha determinato lo switch verso terapie di seconda linea (3%). Nella maggior parte dei casi (16%) il clinico ha optato per switch orizzontali, prevalentemente con Tecfidera[®] e Copaxone[®]. La scelta della seconda terapia appare strettamente correlata alle cause che hanno portato alla decisione di switch; come atteso, in entrambi i gruppi non vi è nessun paziente che passa ad un trattamento di seconda linea per cause diverse dall'inefficacia terapeutica (come da indicazioni ministeriali).

Relativamente alla persistenza in trattamento, è stata rilevata una differenza statisticamente significativa tra il "gruppo iniettivi" e il "gruppo orali" ($p < 0,05$). Confrontando i due gruppi si nota un andamento decrescente simile all'aumentare del tempo in cui i pazienti restano in terapia. Decisivi sono i primi 6 mesi di terapia, in cui assistiamo ad un calo del numero di pazienti che rimangono in terapia più netto nel "gruppo iniettivi" rispetto al "gruppo orali": quasi il 50% dei pazienti che assume DMT per via iniettiva interrompe il trattamento nei primi 6 mesi dall'avvio della terapia contro circa il 30% di interruzione della terapia da parte dei pazienti in trattamento con DMT orali. Analizzando l'aderenza alle terapie, non sono state evidenziate differenze statisticamente significative tra i due gruppi. In entrambi i gruppi si registra una aderenza elevata, con una quota percentuale leggermente maggiore nel "gruppo orali" (94% "gruppo orali" vs 74% "gruppo iniettivi"). Un basso livello di aderenza è stato rilevato solo con Rebif[®] (24%).

In conclusione, la presente analisi conferma l'utilità dei farmaci orali nel trattamento della SMRR e la convenienza per molti pazienti di una via di somministrazione più comoda e meno invasiva dell'iniettiva, che si riflette non solo nell'aderenza alla terapia, ma anche in una maggiore persistenza dei pazienti in terapia. Le ADR severe rilevate nel "gruppo orali", tuttavia, sottolineano un profilo di sicurezza che necessita di un attento e regolare monitoraggio ed evidenziano l'importanza dell'approfondimento del rapporto rischio/beneficio dei DMT orali con ulteriori dati dalla *real life*.

Il presente studio ha il limite della bassa numerosità campionaria, ma offre il vantaggio di essere monocentrico e di garantire uniformità e continuità di osservazione

clinica, permettendo di acquisire solidi dati preliminari nella *real life*. La presente analisi, inoltre, può rappresentare il punto di partenza per ulteriori future indagini, che consentano di ottenere una conoscenza più completa delle reali opportunità offerte da questi farmaci.

Bibliografia

- [1] Wingerchuk DM, Carter JL. Multiple sclerosis: Current and emerging disease-modifying therapies and treatment strategies. *Mayo Clin Proc.* 2014; 89(2): 225-240.
- [2] Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2018.
- [3] Duquette P, Pleines J, Girard M, Charest L, Senecal-Quevillon M, Masse C. The Increased Susceptibility of Women to Multiple Sclerosis. *Canadian Journal of Neurological Sciences/Journal Canadien Des Sciences Neurologiques.* 1992.
- [4] Associazione Italiana Sclerosi Multipla (AISM). Barometro Della Sclerosi Multipla 2019; 2019.
- [5] Regione Friuli Venezia Giulia. Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale per le persone con Sclerosi Multipla nella Regione Friuli Venezia Giulia. Allegato alla Delibera n. 11 del 12/01/2018.
- [6] 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. *Annals of Neurology.* 2011.