



<b>Tecfidera® (dimetil fumarato a rilascio ritardato) nel trattamento della sclerosi multipla recidivante-remittente</b> .....	3
<b>Descrizione della tecnologia e della patologia cui la tecnologia è diretta</b> .....	5
<b>Impatto epidemiologico della patologia cui la tecnologia è diretta</b> .....	19
<b>Impatto clinico della patologia cui la tecnologia è diretta</b> .....	21
<b>Impatto sulla qualità di vita della malattia</b> .....	23
<b>Impatto economico e sociale della malattia</b> .....	27
<b>Valutazione dell'efficacia e sicurezza della tecnologia</b> .....	33
<b>Revisione degli studi farmacoeconomici e dei report HTA</b> .....	59
<b>Raccomandazioni</b> .....	65
<b>Bibliografia</b> .....	67



## EDITOR-IN-CHIEF

**Mario Eandi.** Torino, Italy

## ADVISORY BOARD

**Sarah Acaster.** Oxford, UK

**Nicola Braggio.** Delaware, USA

**Thomas Davidson.** Linköping, Sweden

**Wilson Follador.** Sao Paulo, Brazil

**Brian Godman.** Glasgow, UK

**J-Matthias Graf von der Schulenburg.**  
Hanover, Germany

**Anke-Peggy Holtorf.** Basel, Switzerland

**Mihajlo Jakovljevic.** Kragujevac, Serbia

**Edward Kim.** New Jersey, USA

**Güvenç Kockaya.** Ankara, Turkey

**Carlo Lucioni.** Milano, Italy

**Lorenzo G. Mantovani.** Milano, Italy

**Mark JC Nuijten.** Amsterdam, The Netherlands

**Ewa Orlewska.** Kielce, Poland

**Lorenzo Pradelli.** Torino, Italy

**Steven Simoens.** Leuven, Belgium

**Giuseppe Turchetti.** Pisa, Italy

**Xin Xu.** Georgia, USA

**Richard J. Willke.** New York, USA

*Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways* (ISSN 2240-256X) is published by:

**SEEd Medical Publishers S.r.l.**

Via Magenta, 35 – 10128 Torino, Italy

Tel +39-011.566.02.58

info@edizioniseed.it

www.edizioniseed.it

## EDITORIAL COORDINATORS

**Ombretta Bandi**

o.band@edizioniseed.it

## FOCUS AND SCOPE

*Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways* publishes original researches and reviews in pharmacoeconomics and health economics.

The aim is to provide contents of the highest quality, authority and accessibility. Emphasis is placed on evaluation of new drugs and pharmacoeconomics models, but the journal also publishes economic analysis of all types of healthcare interventions and of health policy initiatives, evaluation of methodologies, and analysis of pricing and reimbursement systems. Readership include health economists, market access experts, and in general everyone who have an inter-

est in pharmacoeconomics, health economics, health policy, and public health.

Contents are subject to double-blind peer review process and are editorially independent.

*Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways* is an open access journal that provides immediate open access to all of its articles (both HTML and PDF versions).

For more information on submitting a manuscript, please see the website <https://journals.edizioniseed.it/index.php/FE>

## COPYRIGHT AND PERMISSION

Materials published in *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways* are published under CC BY-NC 4.0 license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>). Permission for commercial re-use must be secured in writing from: Redazione *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways*. SEEd S.r.l. Via Magenta, 35 – 10128 Torino, Italy; email: info@edizioniseed.it

Registrazione del Tribunale di Torino:

n. 5436 del 13/10/2000

N. iscrizione ROC: 16323

Printed in January 2018 on acid-free paper by La Grafica Nuova, Torino

## DISCLAIMER

Although every effort is made by the publisher and the editorial staff to see that no inaccurate or misleading data, opinions or statements appear in this journal, they wish to make it clear that the data and opinions appearing in the articles and advertisements herein are the responsibility of the contributor or advertiser concerned. The journal does include the personal opinions of the authors; therefore it is not intended to be relied on solely as a guide to good practice or safe treatment. Accordingly, the publisher and the editorial staff accept no liability whatsoever for the consequences of any such inaccurate or misleading data, opinion or statement. Although every effort is made to ensure that drug doses and other quantities are presented accurately, readers are advised to check accurately these data with the drug manufacturer's own published literature.

## INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

May be accessed electronically on:

<http://journals.edizioniseed.it/index.php/FE>

# Tecfidera<sup>®</sup> (dimetil fumarato a rilascio ritardato) nel trattamento della sclerosi multipla recidivante-remittente

Tecfidera<sup>®</sup> (delayed-release dimethylfumarate) in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis

Lorenzo Giovanni Mantovani<sup>1</sup>, Gianluca Furneri<sup>2</sup>, Paolo Angelo Cortesi<sup>1</sup>,  
Maria Pia Amato<sup>3</sup>, Achille Patrizio Caputi<sup>4</sup>, Patrizio Piacentini<sup>2</sup>, Alessandra Solari<sup>5</sup>,  
Carlo Pozzilli<sup>6</sup>, Giancarlo Comi<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Centro di Ricerca Sanità Pubblica, Dipartimento di Statistica e Metodi Quantitativi, Università degli Studi, Milano Bicocca, Milano

<sup>2</sup> Fondazione Charta, Milano

<sup>3</sup> Dipartimento di Neuroscienze, Area del Farmaco e Salute del Bambino, Università degli Studi, Firenze

<sup>4</sup> Università degli Studi, Messina

<sup>5</sup> Dipartimento di Neuroepidemiologia, Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

<sup>6</sup> Dipartimento di Neurologia e Psichiatria, Università La Sapienza, Roma

<sup>7</sup> Dipartimento di Neurologia, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

## ABSTRACT

The present health technology assessment (HTA) evaluates the clinical and economic profile of delayed-release dimethylfumarate (DMF, also known as gastro-resistant DMF) in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) in Italy. Chapter 1 briefly introduces the condition (multiple sclerosis and, more specifically, the relapsing-remitting form) and provides an overall description of the main therapeutic options for physicians, in terms of clinical evidence, regulatory status in Europe and approval status and reimbursement (refunding) criteria in Italy. In the next sections (Chapters 2-5), key-topics regarding RRMS are analysed: epidemiology, clinical burden, quality of life/social impact and the economic implications for healthcare services, patients and society. In Chapter 6, the clinical evidence supporting the use of DMF in RRMS is summarized. Data from phase III randomized clinical trials (DEFINE, CONFIRM), plus the pooled post-hoc analysis of the two studies, were evaluated to assess the level of clinical benefit provided by DMF. Finally, in Chapter 7, a review of the health economic evidence assessing DMF is performed, with a specific focus on Italy. Overall, the methodological quality of registration studies, together with the robustness and consistency of the study results, support the conclusion that DMF is an effective and safe treatment for RRMS. The economic assessment of DMF in Italy, based on cost-effectiveness and budget impact analyses (adopting clinical input data from a mixed treatment comparison and economic input data relative to the Italian healthcare setting), confirm that DMF is a cost-effective and economically sustainable treatment for the Italian National Healthcare Service. These findings are in line with the results of most international publications and the assessments from well-recognized HTA agencies (e.g. NICE/SMC). In summary, both the clinical and economic evidence analyzed in this HTA substantiate DMF as an important therapeutic option for the treatment of RRMS.

## Keywords

*Delayed-release dimethylfumarate; Health Technology Assessment; Relapsing-remitting multiple sclerosis; Italy*

## Corresponding author

Lorenzo Giovanni Mantovani  
lorenzo.mantovani@unimib.it

## Disclosure

This analysis was financially supported by Biogen Italia.





# Descrizione della tecnologia e della patologia cui la tecnologia è diretta

## CARATTERISTICHE CHIMICHE E FORMULAZIONE DELLA TECNOLOGIA

Dimetil fumarato a rilascio ritardato (d'ora in avanti DMF; nome commerciale Tecfidera®, d'ora in avanti Tecfidera), conosciuto anche come dimetil fumarato gastroresistente, ha la struttura chimica dell'acido 2-butendioico (2E)-, 1,4 dimetil-estere. La formula molecolare di dimetil fumarato è  $C_6H_8O_4$ . Il peso molecolare è 144,13 Dalton.

Dimetil fumarato è l'estere dell'acido fumarico, una formulazione orale di dimetil fumarato di comprovato effetto antinfiammatorio e neuroprotettivo [1]. DMF contiene un unico principio attivo, dimetil fumarato, che è convertito in metabolita attivo (monometil-fumarato, MMF). Il monometil-fumarato è metabolizzato dal ciclo dell'acido citrico a biossido di carbonio e acqua, mentre solo una frazione trascurabile è escreta attraverso urina e feci. DMF è formulato in micro-compresse gastroresistenti, contenute in capsule di gel per migliorarne la tollerabilità.

## INDICAZIONI TERAPEUTICHE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE DELLA TECNOLOGIA

DMF ha ottenuto l'approvazione dall'Agente Europea per i medicinali (EMA) in data 26/02/2014 [2] ed è indicato per il trattamento di pazienti adulti con sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR), la forma più comune di sclerosi multipla (SM). Il dosaggio iniziale raccomandato è di 120 mg due volte al giorno (bid), per via orale, per 7 giorni. La dose di mantenimento, dopo i primi 7 giorni di trattamento, è di 240 mg bid, per via orale [2].

## CATEGORIA TERAPEUTICA DELLA TECNOLOGIA

La Tabella I mostra la classificazione ATC (Anatomica Terapeutica Chimica) di DMF: N07XX09.

## MECCANISMO D'AZIONE DELLA TECNOLOGIA

Il DMF agisce modulando l'attività del sistema immunitario, tramite attivazione della via dell'Nrf2 – *Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2*. Il gene Nrf2, difende dallo stress ossidativo che porta alla morte neuronale, protegge la barriera emato-encefalica e sostiene il mantenimento dell'integrità della mielina nel sistema nervoso centrale (SNC) [4]. L'attivazione di questa via da parte del DMF mette in funzione una serie di geni che hanno effetto antinfiammatorio e neuro-protettivo: riducono i radicali liberi, aumentano la resistenza allo stress ossidativo, migliorano la funzione dei mitocondri e i processi di riparazione delle proteine e del DNA danneggiato. In questo modo il DMF protegge dalla neuro-degenerazione e dal danno assonale, il quale è correlato alla disabilità neurologica non più reversibile [5]. Il meccanismo d'azione di DMF non è ancora del tutto compreso. I risultati delle valutazioni pre-cliniche suggeriscono che DMF agisce attraverso due distinti meccanismi d'azione:

Codice ATC	Descrizione	Note
N	Sistema nervoso	-
N07	Altri farmaci per il sistema nervoso	Questo gruppo comprende altri farmaci del sistema nervoso, che non possono essere classificati nei precedenti livelli ATC del gruppo N: <ul style="list-style-type: none"><li>• N01: anestetici</li><li>• N02: analgesici</li><li>• N03: antiepilettici</li><li>• N04: anti-Parkinson</li><li>• N05: psicolettici</li><li>• N06: psicoanalettici</li></ul>
N07X	Altri farmaci per il sistema nervoso	Questo gruppo comprende altri farmaci del sistema nervoso, che non possono essere classificati nei precedenti livelli ATC del gruppo N07: <ul style="list-style-type: none"><li>• N07A: parasimpaticomimetici</li><li>• N07B: disturbi da dipendenza</li><li>• N07C: preparati anti vertigine</li></ul>
N07XX	Altri farmaci per il sistema nervoso	Questo gruppo comprende altri farmaci del sistema nervoso, che non possono essere classificati nei precedenti livelli ATC del gruppo N07X: <ul style="list-style-type: none"><li>• N07XA: gangliosidi e preparati gangliosidi</li></ul>

Tabella I. Classificazione ATC di DMF [3]

- azione antinfiammatoria;
- azione protettiva dei tessuti del SNC.

Quando si dice che il meccanismo di azione non è completamente noto è perché, al momento, si stanno indagando anche altri possibili meccanismi e altre vie tramite le quali DMF potrebbe esercitare la sua azione.

DMF induce, inoltre, l'attivazione di un nuovo pathway Nrf2-indipendente a livello delle cellule della microglia. Il metabolita attivo MMF si lega a HCAR2, un recettore accoppiato alle proteine G, attivando così l'asse AMPK/SIRT e inibendo NF-κB e la conseguente sintesi di citochine pro-infiammatorie [6].

### **DEFINIZIONE DELLA PATOLOGIA TARGET ATTRAVERSO IL SISTEMA DI CLASSIFICAZIONE DELLE DIAGNOSI**

La versione ICD-10 (*International Classification of Diseases*) del 2010 [7] associa alla patologia il codice G35. Secondo il sistema di classificazione ICD-9 [8], ancora largamente impiegato in Italia, la SM è invece individuata dal codice 340.

### **DESCRIZIONE DELLA MALATTIA Sclerosi Multipla (SM)**

La SM è una patologia del SNC le cui cause non sono ancora completamente note, nonostante i progressi della ricerca scientifica di questi ultimi anni abbiano portato a una maggiore comprensione della malattia e abbiano permesso lo sviluppo di diversi trattamenti. Si tratta di una malattia cronico-infiammatoria acquisita, caratterizzata da un processo immuno-mediato che comporta demielinizzazione e degenerazione dei tessuti del SNC. Il sistema immunitario considera, infatti, "estrane" alcune componenti del SNC e le aggredisce. Queste aggressioni danneggiano il rivestimento mielinico e innescano un meccanismo infiammatorio con conseguente formazione di una cicatrice (o placca). A seguito del danno alla mielina, i segnali inviati dal SNC vengono alterati. Queste alterazioni si manifestano con una varietà di sintomi che dipendono dalla sede delle lesioni [9]. Il termine SM si riferisce, quindi, a due specifiche caratteristiche di questa malattia: i) la formazione di placche e aree di sclerosi a causa del processo auto-infiammatorio caratteristico della malattia; ii) lo sviluppo di sintomi multipli a danno del SNC [10].

L'eziologia della malattia non è stata ancora determinata con certezza: i fattori genetici rivestono senz'altro un ruolo importante nello sviluppo della malattia, interagendo con una

serie di fattori ambientali (ad esempio agenti patogeni responsabili di malattie infettive), che però non sono stati completamente individuati. I sintomi evolvono progressivamente nel tempo, in modo diverso e si manifestano in maniera marcata durante le ricadute, episodi acuti che peggiorano, spesso in maniera irreversibile, la sintomatologia e che attivano il processo di progressione di disabilità del paziente. La diagnosi della malattia è definita, in base ai criteri di McDonald, dalla presenza di uno o più segni di danno tissutale a carico dell'encefalo e midollo spinale riscontrabile attraverso tecniche di *neuroimaging* (RM) sotto forma di placche di demielinizzazione, che presentano una caratteristica disseminazione nel tempo e nello spazio (presenza di lesioni insorte in tempi diversi e in diverse zone tipiche nel SNC) [11]. Il decorso della malattia consente la classificazione di diverse forme di SM [12]. Il primo episodio suggestivo della malattia, se non accompagnato ad una disseminazione spazio-temporale delle lesioni, viene definito Sindrome Clinica Isolata (CIS). Se invece il primo attacco si associa alla risonanza magnetica, con la presenza contemporanea di lesioni recenti e di vecchia data in aree diverse del sistema nervoso centrale, vi sono elementi sufficienti per fare diagnosi di forma remittente recidivante di sclerosi multipla (SMRR). Con il progredire degli anni e dell'età del paziente la malattia si caratterizza per un progressivo aumento della disabilità con riduzione della componente infiammatoria iniziale e conseguente riduzione degli episodi clinici. In questi casi si parla di forma progressiva secondaria (SMSP). Se alla RM sono ancora presenti segni di attività infiammatoria, si parla di SMSP "attiva", viceversa se l'infiammazione è del tutto spenta ci si riferisce a SMSP "inattiva". Infine, si parla di SM progressiva primaria (SMPP), quando la malattia sin dall'inizio non è caratterizzata da episodi clinici recidivanti ma si assiste ad un progressivo aumento della disabilità, anche in questo caso in presenza o assenza di attività infiammatoria alla RM [12].

La maggior parte dei pazienti quantomeno inizialmente, è affetta da una forma SMRR, che è caratterizzata dall'insorgenza di eventi acuti, isolati, chiamati "recidive", generalmente seguiti da un periodo di recupero funzionale completo o parziale. La prognosi della malattia è molto variabile. I soggetti affetti da SM non hanno un'aspettativa di vita estremamente diversa rispetto a quella della popolazione generale [13], ma l'effetto sulla disabilità è gravoso per i pazienti. Il modesto aumento di mortalità determinato dalla SM è attribuibile all'insorgenza di complicanze

della malattia, specie di natura cardiovascolare e/o respiratoria [14]. Prima dell'avvento delle nuove terapie DMT (*Disease Modifying Therapy*), sviluppate nell'ultimo ventennio, il tempo medio di raggiungimento di un livello di disabilità pari a 6,0 all'*Expanded Disability Status Scale* (EDSS, scala utilizzata per misurare il livello di disabilità nei pazienti affetti da SM) era di circa 15 anni dalla diagnosi. Il livello EDSS 6,0 è considerato una *milestone* del decorso della malattia, perché corrisponde a una condizione di necessità di assistenza nella deambulazione. Tuttavia questa stima è affetta da un'ampia variabilità, considerata l'estrema imprevedibilità del decorso di questa malattia. Diversi fattori sono riconosciuti come favorevoli la prognosi: sesso femminile, esordio precoce della malattia, esordio con neurite ottica, buon recupero dal primo attacco, lungo intervallo di tempo tra primo e secondo attacco. Di contro alcuni fattori prognostici sfavorevoli sono: sesso maschile, sintomatologia a carico delle funzioni motorie, decorso progressivo della malattia sin dall'esordio, breve intervallo di tempo tra primo e secondo attacco [15].

#### **Sclerosi multipla recidivante remittente (SMRR)**

La SMRR è la forma più frequente di SM. La diagnosi di SMRR rappresenta circa l'85% di tutte le forme di SM [14]. Nei pazienti con SMRR la malattia si manifesta con episodi (ricadute o recidive) che alterano le funzioni neurologiche, durante i quali si hanno nuovi sintomi oppure vi è un'intensificazione della sintomatologia precedente. Le ricadute sono seguite da recupero funzionale parziale o totale e da un periodo di relativa stabilità (remissione) fino all'episodio successivo. I periodi di remissione hanno durata variabile da persona a persona, in genere all'inizio sono molto lunghi. Questo è il motivo per cui la diagnosi può essere tardiva [9]. La RM rivela spesso un'attività di malattia in assenza di segni o sintomi specifici, anche per anni.

#### **Sintomi clinici e rischi per i pazienti affetti da SMRR**

La comparsa dei sintomi viene definita "recidiva" o "poussée". Con questi termini s'intende una situazione di fase attiva della SM; essa si manifesta con la comparsa di nuovi sintomi o con l'aggravarsi di sintomi preesistenti. La scomparsa completa o incompleta dei sintomi viene invece indicata con il termine di "remissione". L'intervallo che intercorre tra due ricadute non è un dato costante nella SM, poiché può andare da un periodo di alcune settimane ad alcuni anni. Nei primi tempi della malattia le ricadute sono generalmente seguite da una completa ripresa del

paziente; tuttavia col trascorrere del tempo la regressione, che segue alla ricaduta, tende a farsi sempre meno completa e il paziente comincia ad accumulare una disabilità irreversibile. Va tuttavia segnalato che in alcuni casi un recupero incompleto delle funzioni può verificarsi sin da primo attacco ed è per questo che una riduzione della frequenza degli attacchi è un obiettivo fondamentale nel trattamento delle forme recidivanti-remittenti. Non è possibile prevedere quando, né in che forma, la malattia si esprimerà alla prossima ricaduta. Non si è in grado di conoscere quale area del SNC verrà colpita, con che intensità, o in quali tempi. In questo sta l'alta imprevedibilità della SM. Tuttavia è stato riscontrato che a seguito di un'infezione virale (ad esempio dopo un episodio influenzale) e in periodi di particolare stress, vi è un'alta probabilità di incorrere in una recidiva. Rimane comunque difficile generalizzare sugli eventi scatenanti, di fronte ad una malattia così mutevole, polimorfa e ampiamente imprevedibile.

I sintomi clinici che possono riacutizzarsi o svilupparsi ex-novo e tipici della SM sono [16]:

- riduzione della forza a uno o più arti, specie a carico degli arti inferiori;
- alterazione della sensibilità come intorpidimento e formicolii a uno o a più arti;
- diminuzione della vista a uno o a entrambi gli occhi;
- disturbi dell'equilibrio e/o della coordinazione nel compiere i movimenti;
- affaticamento.

Questi ultimi sono i sintomi che statisticamente si manifestano con maggiore frequenza all'esordio e all'inizio di malattia ma, seppur in una percentuale inferiore, la SM può esordire con sintomi altrettanto importanti quali [16]:

- diplopia;
- paralisi facciale e/o nevralgia del trigemino;
- disturbi vescicali, intestinali e/o sessuali;
- vertigini associate a nausea e vomito;
- disturbi di carattere cognitivo;
- disturbi dell'articolazione della parola.

#### **FARMACI USATI IN ITALIA PER IL TRATTAMENTO DELLA SMRR**

A oggi la SMRR può essere gestita con diverse terapie. Gli interferoni (IFN): IFN $\beta$ -1a IM (nome commerciale Avonex<sup>®</sup>, d'ora in avanti Avonex), peginterferone  $\beta$ -1a SC (nome commerciale Plegridy<sup>®</sup>, d'ora in avanti Plegridy), IFN $\beta$ -1b (nome commerciale Betaferon<sup>®</sup> o Extavia<sup>®</sup>, d'ora in avanti Betaferon/Extavia), IFN $\beta$ -1a SC (nome commerciale Rebif<sup>®</sup>, d'ora in avanti Rebif); glatiramer acetato (GA)

Trattamento	Descrizione
IFNβ-1a IM (Avonex)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IFNβ indicato per: CIS<sup>1</sup>; SM recidivante<sup>2</sup></li> <li>• Posologia: 30μg, una volta a settimana, per via intramuscolare</li> </ul>
Peginterferone β-1a (Plegridy)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IFNβ<sup>3</sup> indicato per: SMRR in pazienti adulti</li> <li>• Posologia: 125μg, ogni 2 settimane, per via sottocutanea</li> </ul>
IFNβ-1b (Betaferon/Extavia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IFNβ indicato per: SMRR caratterizzata da due o più recidive nell'arco degli ultimi due anni; CIS<sup>1</sup>; SMSP con malattia in fase attiva, evidenziata da recidive</li> <li>• Posologia: 250μg, a giorni alterni, per via sottocutanea</li> </ul>
IFNβ-1a SC (Rebif)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IFNβ indicato per: SM con recidive<sup>4</sup></li> <li>• Indicato anche nei pazienti con un singolo evento demielinizante con un processo infiammatorio attivo<sup>5</sup></li> <li>• Posologia: 22μg o 44μg, 3 volte a settimana, per via sottocutanea</li> </ul>
GA (Copaxone)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia polipeptidica indicata per: SMR con fasi di remissione<sup>6</sup> e CIS<sup>7</sup></li> <li>• Posologia: 20mg, 1 volta al giorno, per via sottocutanea oppure 40mg, 3 volte alla settimana, per via sottocutanea (recentemente approvato)</li> </ul>
Teriflunomide (Aubagio)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metabolita attivo della leflunomide indicato per: SMRR in pazienti adulti</li> <li>• Posologia: 14mg, 1 volta al giorno, per via orale</li> </ul>
Natalizumab (Tysabri)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticorpo monoclonale (antagonista del recettore α4-integrina) indicato per: SMRR ad elevata attività in pazienti adulti: <ul style="list-style-type: none"> <li>• con un'elevata attività della malattia nonostante un ciclo terapeutico completo ed adeguato con almeno una terapia disease-modifying (DMT)</li> <li>• con SMRR grave ad evoluzione rapida<sup>8</sup></li> </ul> </li> <li>• Posologia: 300mg, 1 volta ogni 4 settimane, per via endovenosa</li> </ul>
Fingolimod (Gilenya)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Modulatore del recettore sferingosina-fosfato 1, indicato per: SMRR ad elevata attività in pazienti adulti: <ul style="list-style-type: none"> <li>• con malattia ad elevata attività nonostante un ciclo terapeutico completo ed adeguato con almeno una terapia disease-modifying (DMT)</li> <li>• con SMRR severa ad evoluzione rapida<sup>8</sup></li> </ul> </li> <li>• Posologia: 0,5mg, 1 volta al giorno, per via orale</li> </ul>
Alemtuzumab (Lemtrada)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticorpo monoclonale indicato per: SMRR attiva, definita clinicamente o attraverso le immagini di risonanza magnetica, in pazienti adulti</li> <li>• Posologia: 12mg al giorno, per via endovenosa, per 2 cicli di trattamento: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciclo iniziale di trattamento: 12mg/giorno per 5 giorni consecutivi</li> <li>• secondo ciclo di trattamento: 12mg/giorno per 3 giorni consecutivi, somministrati 12 mesi dopo il primo ciclo di trattamento</li> </ul> </li> </ul>

**Tabella II. Principali trattamenti indicati in SM, approvati in Europa [17-28]**

CIS = sindrome clinicamente isolata; SMRR = sclerosi multipla recidivante-remittente; SMSP = sclerosi multipla secondariamente progressiva; SMR = sclerosi multipla recidivante; SM = sclerosi multipla

<sup>1</sup> Singolo evento demielinizante con un processo infiammatorio in fase attiva. Se l'evento è di gravità tale da rendere necessario il trattamento con corticosteroidi per via endovenosa, se sono state escluse altre diagnosi e se è stato accertato che i pazienti sono ad alto rischio di sviluppare SM clinicamente definita.

<sup>2</sup> Negli studi clinici questa era caratterizzata da 2 o più esacerbazioni acute nei 3 anni precedenti senza evidenza di una continua progressione tra le recidive

<sup>3</sup> Coniugato con una singola molecola lineare di metossi poli(etilenglicol)-O-2-metilpropionaldeide di 20.000 Dalton (mPEG-O-2-metilpropionaldeide di 20 kDa) a un grado di sostituzione di 1 mole di polimero/mole di proteina.

<sup>4</sup> Negli studi clinici ciò era caratterizzato da 2 o più esacerbazioni acute nei 2 anni precedenti

<sup>5</sup> Se sono state escluse diagnosi alternative e se il paziente è considerato ad alto rischio di sviluppare sclerosi multipla clinicamente definita

<sup>6</sup> Negli studi clinici questa era caratterizzata da almeno due attacchi di disfunzione neurologica nel precedente periodo di due anni

<sup>7</sup> Pazienti che hanno manifestato un primo episodio clinico ben definito e che sono considerati essere ad alto rischio di sviluppare sclerosi multipla clinicamente definita

<sup>8</sup> Definita da due o più recidive disabilitanti in un anno e con 1 o più lesioni captanti Gadolinio alla RM cerebrale o un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM effettuata di recente.

(nome commerciale Copaxone<sup>®</sup>, d'ora in avanti Copaxone); teriflunomide (nome commerciale Aubagio<sup>®</sup>, d'ora in avanti Aubagio); natalizumab (nome commerciale Tysabri<sup>®</sup>, d'ora in avanti Tysabri); fingolimod (Gilenya<sup>®</sup>, d'ora in avanti Gilenya); alemtuzumab (nome commerciale Lemtrada<sup>®</sup>, d'ora in avanti Lemtrada). La Tabella II fornisce una breve descrizione dei trattamenti attualmente approvati in Europa.

### IFNβ-1a IM (Avonex)

IFNβ-1a IM ha dimostrato di essere efficace nel ridurre il tasso annuale di ricaduta (ARR) in pazienti affetti da SMRR. Lo studio clinico

di Jacobs et al. del 1996 [29] è uno studio "pivotal" di fase III, condotto in doppio cieco, controllato con placebo, multicentrico, della durata di 2 anni. Sono stati arruolati 301 pazienti con SMRR randomizzati a IFNβ-1a IM (30 μg), somministrato una volta a settimana IM (intramuscolare), o a placebo. L'endpoint primario è stato il tempo alla progressione della disabilità. La progressione della disabilità è stata misurata come un aumento di 1,0 punti nei punteggi EDSS, della durata di almeno sei mesi. Il trattamento con IFNβ-1a ha prodotto un ritardo significativo nel tempo di progressione sostenuta della disabilità (p = 0,0200). L'analisi di Kaplan-Meier ha

permesso di stimare che, a 104,0 settimane, la percentuale di pazienti in progressione è stata 35% nel gruppo placebo e 22% nel gruppo IFN $\beta$ -1a. La riduzione dell'ARR nella popolazione *Intention-To-Treat* (ITT) è stata pari al 18%, differenza statisticamente significativa rispetto a placebo. A 104,0 settimane, il valore dell'ARR è stato pari a 0,67 per anno nel gruppo IFN $\beta$ -1a IM e di 0,82 per anno nel gruppo placebo ( $p = 0,0400$ ) [30]. Dallo stesso studio sono anche emersi: un trend di prolungamento del tempo mediano alla prima ricaduta SM, favorevole a IFN $\beta$ -1a IM, e un trend di aumento della proporzione di pazienti liberi da ricaduta, entrambi comunque non statisticamente significativi. Al termine dello studio, il tempo mediano alla prima ricadiva è stato maggiore con IFN $\beta$ -1a IM (47,3 settimane), rispetto a placebo (36,1 settimane), e il 38% dei pazienti in trattamento con IFN $\beta$ -1a IM è rimasto libero da ricadiva, rispetto al 26% del gruppo placebo.

La dose raccomandata di IFN $\beta$ -1a per il trattamento delle forme recidivanti di SM è di 30  $\mu$ g (1 ml di soluzione) da iniettare IM una volta alla settimana [17]. Il favorevole profilo di sicurezza di Avonex è stato confermato anche nella pratica clinica, con un'incidenza di eventi avversi associati al trattamento inferiore rispetto a quelli osservati negli studi clinici di fase III [31]. Studi clinici eseguiti su pazienti trattati fino a 3 anni con Avonex suggeriscono che approssimativamente dal 5% all'8% di essi sviluppa anticorpi neutralizzanti [17].

### **Peginterferone $\beta$ -1a (Plegridy)**

L'efficacia e la sicurezza di peginterferone  $\beta$ -1a sono state valutate in base ai dati del primo anno di uno studio clinico randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco, della durata di 2 anni, condotto in pazienti con SMRR (ADVANCE [32]). 1.512 pazienti sono stati randomizzati e trattati con peginterferone  $\beta$ -1a 125  $\mu$ g iniettato per via sottocutanea ogni 2 (Q2W,  $n = 512$ ) o 4 (Q4W,  $n = 500$ ) settimane verso il placebo ( $n = 500$ ). Peginterferone  $\beta$ -1a ogni 2 settimane ha ridotto in modo significativo il tasso di ricadiva annualizzato (ARR) del 36% rispetto al placebo ( $p = 0,0007$ ) a un anno. Peginterferone  $\beta$ -1a ha, inoltre, ridotto in modo significativo il rischio di ricadiva del 39% ( $p = 0,0003$ ), il rischio di progressione sostenuta della disabilità confermato a 12 settimane del 38% ( $p = 0,0383$ ) e a 24 settimane (analisi post-hoc) del 54% ( $p = 0,0069$ ), il numero di lesioni in T2 nuove o recentemente ingranditesi del 67% ( $p < 0,0001$ ), il numero di lesioni captanti Gadolinio dell'86% ( $p < 0,0001$ ) e il numero di lesioni ipo-intense in T1 rispetto al placebo del 53% ( $p < 0,0001$ ). Dopo il primo

anno di studio, i pazienti del gruppo placebo sono stati randomizzati una seconda volta a uno dei due gruppi attivi (peginterferone  $\beta$ -1a 125  $\mu$ g 2 o 4 volte alla settimana). I pazienti già in trattamento con peginterferone  $\beta$ -1a, invece, sono rimasti nel gruppo assegnato durante il primo anno dello studio [33]. All'anno 2, l'ARR ha subito un'ulteriore riduzione rispetto all'anno 1, nel gruppo Q2W (anno 1: 0,230 [IC95%: 0,183-0,291], anno 2: 0,178 [IC95%: 0,136-0,233]) mentre si è mantenuto pressoché costante nel braccio Q4W (anno 1: 0,286 [IC95%: 0,231-0,355], anno 2: 0,291 [IC95%: 0,231-0,368]). A 2 anni, sono state osservate riduzioni maggiori con il regime Q2W rispetto a quello Q4W in termini di: ARR (24%,  $p = 0,0209$ ), rischio di ricadiva (24%,  $p = 0,0212$ ), rischio di progressione della disabilità (confermato a 12 settimane: 11%,  $p = 0,5665$ ; confermato a 24 settimane: 36%,  $p = 0,0459$ ). Lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti anti-IFN beta-1a nei due anni di studio è stato raro ( $< 1\%$  nei tre bracci di trattamento) [18]. Completati i due anni di osservazione, ai pazienti è stata offerta l'opzione di partecipare a un'estensione (open label) della durata di 2 anni (studio ATTAIN [34]). I risultati ad interim dello studio, presentati nell'aprile del 2015, confermano il profilo di efficacia e sicurezza emerso dallo studio ADVANCE.

### **IFN $\beta$ -1b (Betaferon)**

Nello studio (pivotal) del 1993 [35] realizzato dall'*IFN $\beta$  Multiple Sclerosis Study Group*, IFN $\beta$ -1b (iniettivo) ha dimostrato di ridurre significativamente il tasso annualizzato di ricaduta, prolungare il tempo alla prima ricaduta, e aumentare il numero di soggetti liberi da ricaduta, rispetto a placebo, in 2 anni di trattamento [18,30]. In questo studio, che ha randomizzato i pazienti a ricevere IFN $\beta$ -1b (1,6 MUI), IFN $\beta$ -1b (8,0 MUI), o placebo a giorni alterni per 2 anni, il valore dell'ARR è stato ridotto del 32% nel gruppo 1,6 MUI (vs placebo) e del 34% nel gruppo 8,0 MUI (vs placebo). Il tasso annuale di ricadute con placebo è stato pari a 1,27/anno, rispetto a 1,17/anno nel gruppo 1,6 MUI, e a 0,84/anno nel gruppo 8,0 MUI (placebo vs 8,0 MUI:  $p = 0,0001$ ; 1,6 MUI vs 8,0 MUI:  $p = 0,0086$ ; 1,6MUI vs placebo:  $p = 0,0100$ ). Il tempo mediano alla prima ricaduta è stato pari a 180 giorni nel braccio 1,6 MUI, 295 giorni nel braccio 8,0 MUI e 153 giorni nel braccio placebo ( $p < 0,0500$  con 8,0 MUI vs 1,6 MUI) dopo 2 anni di terapia. Il beneficio di efficacia è stato confermato anche dopo 3 anni di trattamento, alla fine dei quali il tasso di ricadute è risultato significativamente inferiore nel gruppo IFN $\beta$ -1b 8,0 MUI, rispetto

a placebo ( $p = 0,0004$ ). La proporzione dei pazienti trattati con IFN $\beta$ -1b e liberi da ricaduta, alla fine dei 2 anni di follow-up, è stata del 23% nel gruppo 1,6 MUI e del 36% nel gruppo 8,0 MUI (*vs* 18% nel gruppo placebo). Nell'estensione dello studio a 3 anni, comunque, il trattamento con IFN $\beta$ -1b 8,0 MUI non ha confermato la superiorità statistica rispetto a placebo nell'assicurare una proporzione maggiore di pazienti liberi da ricaduta ( $p = 0,0970$ , non significativo). Negli studi clinici controllati su pazienti SMRR e SMSR, il 23-41% dei pazienti ha sviluppato un'attività sierica neutralizzante per l'IFN $\beta$ -1b confermata da almeno due titolazioni positive consecutive [19].

### IFN $\beta$ -1a SC (Rebif)

Analogamente agli altri interferoni  $\beta$ , IFN $\beta$ -1a SC ha ridotto significativamente il tasso annuale di ricadute da SM, nei pazienti con SMRR. PRISM [36], uno studio del 1998 randomizzato su pazienti con SMRR, che ha confrontato IFN $\beta$ -1a SC (22  $\mu$ g), IFN $\beta$ -1a SC (44  $\mu$ g), e placebo, ha dimostrato una riduzione del 27% e del 33% dell'ARR rispetto a placebo, associata a IFN $\beta$ -1a SC (22  $\mu$ g) e IFN $\beta$ -1a SC (44  $\mu$ g), rispettivamente. Il numero medio di ricadute nei 2 anni di studio è stato significativamente inferiore in entrambi i bracci IFN $\beta$ -1a SC, rispetto a placebo ( $p < 0,0050$ ). Lo studio ha anche confermato il prolungamento del tempo mediano alla prima ricaduta (7,6 mesi nel gruppo IFN $\beta$ -1a SC 22  $\mu$ g, e 9,6 mesi nel gruppo IFN $\beta$ -1a SC 44  $\mu$ g), rispetto a placebo (4,5 mesi;  $p < 0,0010$  rispetto al gruppo 22  $\mu$ g;  $p < 0,0001$  rispetto al gruppo 44  $\mu$ g). Infine, la quota di pazienti liberi da ricaduta, a 2 anni, è stata del 27% nel gruppo 22  $\mu$ g (25% nelle analisi aggiustate), del 32% nel gruppo 44  $\mu$ g, e del 16% nel gruppo placebo [21]. I dati clinici suggeriscono che, tra i 24 e i 48 mesi, circa il 13-14% dei pazienti in trattamento con IFN $\beta$ -1a SC (44  $\mu$ g) e il 24% dei pazienti in trattamento con IFN $\beta$ -1a SC (22  $\mu$ g) sviluppano anticorpi sierici persistenti contro l'interferone beta-1a [21].

### GA (Copaxone)

Lo studio clinico di Johnson del 1995 [37] randomizzato, della durata 2 anni, ha confrontato GA 20 mg/die ( $n = 125$ ) *vs* placebo ( $n = 126$ ), in pazienti affetti da SMRR. GA è risultato efficace rispetto a placebo nel ridurre l'ARR, ma non ha dimostrato la superiorità nel prolungare il tempo alla prima ricaduta e nella riduzione del rischio di progressione di disabilità. Inoltre la quota di pazienti liberi da ricaduta con glatiramer acetato non è stata statisticamente diversa rispetto a placebo. Più specificatamente, a conclusione dello studio,

il tasso medio di ricaduta è stato pari a 1,19 nel gruppo GA e 1,68 nel gruppo placebo, traducendosi in una riduzione del rischio annuale di ricaduta del 34% a favore di GA, rispetto a placebo ( $p = 0,0001$ ). Il tempo medio alla prima ricaduta è stato di 287 giorni con GA e di 198 giorni nel gruppo placebo, ma la differenza non è stata statisticamente significativa. Il 34% dei pazienti trattati con GA e il 27% dei pazienti del gruppo placebo sono risultati liberi da ricaduta alla fine dello studio: anche in questo caso comunque, la differenza non è risultata significativa [22]. La sicurezza e l'efficacia di GA 40 mg (somministrato 3 volte alla settimana;  $n = 943$ ) sono state valutate attraverso uno studio in doppio cieco controllato con placebo ( $n = 461$ ) [23]. GA 40 mg è risultato efficace rispetto a placebo nel ridurre l'ARR (differenza assoluta di rischio: -0,174;  $p < 0,0001$ ); il numero di nuove o più estese lesioni T2 a 6 e 12 mesi (*rate ratio*: 0,653;  $p < 0,0001$ ); il numero di lesioni T1 a 6 e 12 mesi (*rate ratio*: 0,552;  $p < 0,0001$ ). Non è invece risultato più efficace del placebo nella riduzione del rischio di progressione di disabilità. Il profilo di tollerabilità era simile a quello di GA 20 mg.

### Teriflunomide (Aubagio)

L'efficacia di teriflunomide è stata dimostrata tramite tre studi: TEMSO [38] e TOWER [39], studi di fase III, randomizzati in doppio cieco, controllati con placebo; TENERE [40], studio di fase III, *rater-blinded* (cioè medico/sperimentatore dello studio in condizioni di cecità). Nel trial TEMSO 1.088 pazienti affetti da SMRR sono stati randomizzati a teriflunomide 7 mg, teriflunomide 14 mg o placebo, tutti somministrati una volta al giorno (NB: in Europa l'unica dose di teriflunomide commercializzata è 14 mg). Nel trial TOWER, 1.169 pazienti affetti da SMRR sono stati randomizzati a teriflunomide 7 mg, teriflunomide 14 mg o placebo, tutti somministrati una volta al giorno. Nel trial TENERE pazienti affetti da SMRR sono stati randomizzati a teriflunomide 7 mg una volta al giorno, teriflunomide 14 mg una volta al giorno o IFN $\beta$ -1a SC 44  $\mu$ g tre volte alla settimana (8,8  $\mu$ g per le prime due settimane; 22  $\mu$ g per le settimane 3 e 4 poi 44  $\mu$ g fino a fine studio).

Dallo studio TEMSO si evince che teriflunomide riduce l'ARR ( $p < 0,0010$ ) del 31,2% (al dosaggio di 7 mg) e del 32,5% (al dosaggio di 14 mg) rispetto a placebo. La proporzione di pazienti con progressione della disabilità confermata a 3 mesi è risultata pari al 27,3% con placebo, al 21,7% con teriflunomide a 7 mg (riduzione rispetto a placebo non significativa;  $p = 0,0800$ ) e al 20,2% con

teriflunomide a 14 mg (riduzione rispetto a placebo significativa;  $p = 0,0300$ ).

I risultati dello studio TOWER mostrano un valore dell'ARR pari a 0,50 per il gruppo trattato con placebo, 0,32 per il gruppo trattato con 14 mg di teriflunomide (riduzione rispetto a placebo significativa;  $p = 0,0001$ ) e 0,39 per il gruppo trattato con 7 mg di teriflunomide (riduzione rispetto a placebo significativa;  $p = 0,0183$ ). La proporzione di pazienti con progressione della disabilità confermata a 3 mesi è risultata pari al 15,8% per i pazienti trattati con 14mg di teriflunomide, contro il 19,8% dei pazienti trattati con placebo ( $p < 0,0500$ ). Tuttavia, teriflunomide 7 mg non ha determinato effetti significativi sul valore della SAD ( $p = 0,7620$ ).

Tramite lo studio TENERE, l'efficacia di teriflunomide è stata confrontata con quella dell'IFN $\beta$ -1a. La percentuale di pazienti che hanno definitivamente interrotto il trattamento è risultata pari al 19,8% nel gruppo teriflunomide 14 mg, mentre pari al 28,8% nel gruppo somministrazione sottocutanea di IFN $\beta$ -1a (differenza tra i due gruppi non statisticamente significativa). Non è stata evidenziata alcuna differenza nei tassi ARR tra teriflunomide 14 mg e IFN $\beta$ -1a, mentre con teriflunomide 7 mg l'ARR è risultato significativamente più alto. I punteggi FIS (*Fatigue Impact Scale*) hanno evidenziato che i pazienti in trattamento con IFN $\beta$ -1a sono andati incontro a fatica più frequentemente rispetto a quelli trattati con teriflunomide, anche se le differenze sono risultate significative solo con teriflunomide 7 mg. Infine, i punteggi TSQM (*Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*) sono stati significativamente più alti (dunque favorevoli) con teriflunomide.

## Natalizumab (Tysabri)

Natalizumab è efficace nel ridurre l'incidenza di ricadute da SM rispetto a placebo. Nello studio clinico randomizzato AFFIRM (*Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis*) [41], che ha confrontato natalizumab 300 mg (n. = 627), somministrato ogni 28 giorni per infusione endovenosa per 2 anni, vs placebo (n. = 315), è stata dimostrata la superiore efficacia del trattamento attivo nel ridurre (del 68%) il tasso annuale di ricadute ( $p < 0,0010$  vs placebo, Tabella III) [41]. I pazienti in trattamento con natalizumab hanno avuto un ARR di 0,23 vs 0,73 dei pazienti randomizzati a placebo. Alla fine del secondo anno d'osservazione, la percentuale di pazienti liberi da ricaduta è stata del 67% con natalizumab e del 41% con placebo ( $p < 0,001$ ).

Nonostante gli studi pivotal non fossero designati per valutare l'efficacia di natalizumab come terapia di seconda linea, è stato dimostrato un importante effetto di riduzione dell'ARR nei pazienti con SMRR grave ad evoluzione rapida, e nei soggetti con risposta inadeguata a un precedente trattamento con interferoni  $\beta$  o GA (fallimenti terapeutici) [42-45]. Un'analisi post-hoc sui 148 pazienti a elevata attività di malattia (definita come  $\geq 2$  ricadute durante l'anno precedente alla data di reclutamento e  $\geq 1$  lesione captante gadolinio (Gd+) pesata in T1 alla RMN) ha mostrato che il trattamento con natalizumab è stato in grado di ridurre l'ARR dell'81% a 2 anni, rispetto a placebo (0,28 vs 1,46, rispettivamente;  $p < 0,0010$ ) [42]. Inoltre, il trattamento con natalizumab ha ridotto la probabilità cumulativa di ricaduta rispetto a placebo ( $p < 0,0010$ ), e determinato un mi-

Studio AFFIRM	Natalizumab (n. = 627)	Placebo (n. = 315)	Riduzione relativa vs placebo
Tasso annualizzato di ricaduta	0,23	0,73	68,00 <sup>1</sup>
Pazienti liberi da ricaduta (%)	67,00	41,00	-
Probabilità cumulativa di progressione di disabilità sostenuta (%)	17,00	29,00	42,00 <sup>1</sup>

**Tabella III.** Risultati dello studio AFFIRM [41]

<sup>1</sup>  $p < 0,0010$

Endpoint di ricaduta	Natalizumab (n. = 148)	Placebo (n. = 61)	Riduzione relativa vs placebo
Tasso annualizzato di ricaduta	0,28	1,46	81,00% <sup>1</sup>
Probabilità cumulativa di ricaduta	29,00%	76,00%	0,25 <sup>1</sup>
Tasso annualizzato di ricaduta con uso di steroidi	0,15	0,76	80,00% <sup>1</sup>
Tasso annualizzato di ricaduta	0,02	0,14	86,00% <sup>1</sup>

**Tabella IV.** Effetto di natalizumab nei pazienti affetti da SMRR, con elevata attività di malattia [42]

<sup>1</sup>  $p < 0,0010$

gioramento degli altri endpoint dello studio (Tabella IV). Questi dati di efficacia hanno supportato la formulazione dell'indicazione europea di natalizumab, nei pazienti a elevata attività di malattia, nonostante precedente trattamento con interferoni  $\beta$  [23]. Alcuni

studi condotti recentemente hanno stabilito che il trattamento con natalizumab offre un beneficio di riduzione dell'ARR parimenti rilevante nei pazienti con malattia più severa e aggressiva, e nei pazienti che non rispondono alle terapie iniettive di prima linea. Uno

Endpoint	Placebo (n. = 418)	Fingolimod 0,5 mg <sup>1</sup> (n. = 425)	Fingolimod 1,25 mg (n. = 429)	p <sup>2</sup>
Tasso annualizzato di ricaduta	0,40	0,18	0,16	< 0,001 (entrambe le dosi)
Pazienti liberi da ricaduta (%)	45,60	70,40	74,70	< 0,001 (entrambe le dosi)
Assenza di progressione di disabilità (%)	81,00	87,50	88,50	0,004 (0,5 mg); 0,010 (1,25 mg)
Variazione media del punteggio EDSS a 24 mesi	0,13	0,00	-0,03	0,002 (entrambe le dosi)

**Tabella V.** Risultati d'efficacia dello studio FREEDOMS [47,49]

<sup>1</sup> Dosaggio approvato da FDA (Food and Drug Administration)

<sup>2</sup> Dato vs placebo

Endpoint	IFN $\beta$ -1a IM (Avonex)	IFN $\beta$ -1b (Betaferon/Extavia)	IFN $\beta$ -1a SC (Rebif)	GA (Copaxone)	Fingolimod (Gilenya)	Natalizumab (Tysabri)	Peginterferone $\beta$ -1a (Plegridy) <sup>11</sup>
Tasso annualizzato di ricaduta	0,61 <sup>1</sup> ; 0,67 <sup>2</sup>	1,17; 0,84 <sup>3</sup>	1,82; 1,73 <sup>4</sup>	0,59	0,18; 0,16 <sup>5</sup>	0,22	0,26
Riduzione del tasso annualizzato di ricaduta (%)	32,0 <sup>1</sup> ; 18,0 <sup>2</sup>	8,0; 34,0	29,0; 32,0	29,0	54,0; 60,0 <sup>5</sup>	67,0	36
Proporzione di pazienti liberi da ricaduta, a 2 anni (%)	38,0	21,0; 31,0	25,0; 32,0	34,0 <sup>6</sup>	70,0; 75,0 <sup>5</sup>	67,0	82 <sup>12</sup>
Aumento pazienti liberi da ricaduta (%)	12,0	5,0; 15,0	11,0; 16,0	24,0 <sup>6</sup>	NR	26,0	15 <sup>12</sup>
Tempo mediano alla prima ricaduta (gg)	331,00	180,00; 295,00	228,00; 288,00	28,70 <sup>6</sup>	NR	NA	Tempo mediano non raggiunto
Proporzione di pazienti liberi da progressione della disabilità, a 2 anni (%)	78,1	NR	71,0; 74,0	78,0 <sup>6</sup>	83,0; 82,0 <sup>7</sup> 89,0; 88,0	83,0	94 <sup>12</sup>
Riduzione della progressione della disabilità (%) <sup>8</sup>	37,0	29,0 <sup>6</sup>	23,0; 31,0	12,0 <sup>6</sup>	30,0; 32,0 <sup>5</sup>	42,0 <sup>9</sup> ; 54,0 <sup>10</sup>	38 <sup>9</sup> ; 54 <sup>13</sup>
Riduzione media del punteggio EDSS	0,59	0,00; 0,28	0,23; 0,24	0,26	0,00; -0,03	NA	NA
Riduzione numero medio/mediano di lesioni T2-pesate (%)	NS	9,5; 20,1	12,1; 14,7	40,0	74,0	83,0	67
Riduzione del numero medio/mediano di lesioni Gd+ (%)	52,0	80,0	82,0; 84,0	29,0	80,0	92,0	86

**Tabella VI.** Principali risultati di efficacia dei trial analizzati [18,21,23,25,29,30,32,35-37,41,47,51-53]

NA = non disponibile; NR = non riportato.

Nota: i) Due numeri in una cella separati dal punto e virgola indicano risultati associati al dosaggio inferiore e superiore di un prodotto; ii) Tutti gli studi riportati sono confronti vs placebo; iii) Tutti i risultati sono statisticamente significativi, a meno che non sia riportata la lettera "f"

<sup>1</sup> Pazienti osservati per 104 settimane

<sup>2</sup> Popolazione Intention-To-Treat

<sup>3</sup> Risultati per i dosaggi 1,6 MUI e 8,0 MUI di IFN $\beta$ -1b, rispettivamente

<sup>4</sup> Risultati per i dosaggi 22  $\mu$ g e 44  $\mu$ g di IFN $\beta$ -1a SC, rispettivamente

<sup>5</sup> Risultati per i dosaggi 0,5 mg e 1,25 mg di fingolimod, rispettivamente

<sup>6</sup> Non significativo

<sup>7</sup> Risultati a 3 e 6 mesi, per i dosaggi 0,5 mg e 1,25 mg di fingolimod

<sup>8</sup> Progressione della disabilità definita come peggioramento  $\geq$  1,0 del punteggio EDSS (dal basale alla conclusione dello studio), mantenuto per 3 mesi IFN $\beta$ -1b, IFN $\beta$ -1a SC, GA, natalizumab) o 6 mesi (IM IFN $\beta$ -1a IM)

<sup>9</sup> Progressione della disabilità definita come peggioramento  $\geq$  1,0 del punteggio EDSS, mantenuto per 3 mesi nei pazienti con EDSS  $\geq$  1,0 al basale, o come peggioramento  $\geq$  1,5 del punteggio EDSS rispetto al basale, mantenuto per 3 mesi nei pazienti con EDSS = 0,0

<sup>10</sup> Basato sull'analisi di sensibilità della progressione di disabilità sostenuta per 24 settimane

<sup>11</sup> I risultati si riferiscono al primo anno dello studio ADVANCE, che ha confrontato Peginterferone  $\beta$ -1a Q2W vs placebo. Dall'estensione a 2 anni dello studio ADVANCE e dal successivo studio ATTAIN non è possibile ricavare un confronto diretto contro placebo

<sup>12</sup> Proporzioni di pazienti liberi da ricaduta a 48 settimane

<sup>13</sup> Progressione della disabilità sostenuta per 24 settimane

studio retrospettivo multicentrico, condotto in Germania e Svizzera, ha esaminato la risposta clinica di 97 pazienti SMRR trattati con natalizumab per 12 mesi, non-responder a un precedente trattamento con DMT iniettivo. In questo studio il trattamento con natalizumab è stato associato a una riduzione dell'ARR, da 2,30 (periodo precedente al trattamento) a 0,20 (valutazione al mese 12;  $p < 0,0010$ ) [45].

Inoltre, è stato pubblicato lo studio di Prosperini et al. [46]: analisi condotta su 285 pazienti SMRR che hanno fallito il trattamento di prima linea con un IFN $\beta$  o glatiramer acetato. Lo studio ha valutato la percentuale di pazienti liberi da diversi tipi di attività di malattia (recidive, progressione della disabilità sostenuta, nuove lesioni attive, o una combinazione dei 3) a 12 e a 24 mesi. I gruppi a confronto sono stati:

- pazienti che, a seguito del fallimento, sono passati a natalizumab (gruppo ESC);
- pazienti che, a seguito del fallimento, sono: passati da GA a IFN $\beta$ ; passati da IFN $\beta$  a GA; rimasti in trattamento con IFN $\beta$  ma a un dosaggio superiore rispetto a quello adottato in prima linea (gruppo SWI).

Lo studio ha dimostrato come il passaggio a natalizumab sia più efficace di uno switch tra IFN $\beta$  e GA. Dopo 24 mesi, infatti, nel gruppo ESC rispetto a quello SWI, è stata osservata una maggiore proporzione di pazienti liberi da: i) recidiva ( $p < 0,0001$ ); ii) progressione della disabilità ( $p = 0,0045$ ); iii) attività della malattia evidenzia da RM ( $p = 0,0003$ ), iv) attività combinata delle 3 precedenti voci ( $p < 0,0001$ ).

### Fingolimod (Gilenya)

L'efficacia di fingolimod nel ridurre il tasso annuale di ricadute da SM e nell'aumentare la proporzione di soggetti liberi da ricaduta è stata dimostrata in due trial clinici randomizzati vs placebo [47,48]. Nel trial FREEDOMS I (*FTY720 Research Evaluating Effects of Daily Oral Therapy in Multiple Sclerosis*) [47], 1.272 pazienti affetti da SM sono stati randomizzati a fingolimod 0,5 mg, fingolimod 1,25 mg o placebo, una volta al giorno per 24 mesi. In questo studio sono stati rilevati ARR pari a: 0,18 nel gruppo fingolimod 0,5 mg; 0,16 nel gruppo fingolimod 1,25 mg; e 0,40 nel gruppo placebo. Questi risultati si traducono in una riduzione del rischio relativo (vs placebo) del 55% con fingolimod 0,5 mg e del 60% con fingolimod 1,25 mg ( $p < 0,0010$ ) (Tabella V). Inoltre, il 70% dei pazienti trattati con fingolimod 0,5 mg e il 75% di quelli trattati con fingolimod 1,25 mg è rimasto

libero da ricaduta per tutto il periodo in studio (24 mesi), rispetto al 46% del gruppo placebo ( $p < 0,0010$  per entrambi dosaggi) [30,47,49]. I risultati del successivo studio di fase III, denominato FREEDOMS II, hanno confermato l'efficacia di fingolimod nel ridurre l'impatto delle ricadute. Al mese 24, i pazienti in trattamento con fingolimod 0,5 mg presentavano un valore dell'ARR di 0,21, rispetto a 0,40 del gruppo placebo, corrispondente a una riduzione del rischio relativo vs placebo del 48% ( $p < 0,0010$ ) [50]. Anche in questo caso, la proporzione di soggetti liberi da ricaduta a 24 mesi (75%) è stata superiore rispetto a placebo (53%), anche se la differenza non è risultata statisticamente significativa.

La Tabella VI riporta i principali risultati di efficacia dei trial descritti.

### Alemtuzumab (Lemtrada)

La sicurezza e l'efficacia di alemtuzumab nella SMRR sono state valutate in uno studio clinico di fase II CAMMS [54-56] (randomizzati, in cieco singolo verso IFN $\beta$ -1a SC 44  $\mu$ g, 3 volte alla settimana) e in due trial clinici di fase III, CARE-MS I e CARE-MS II. Nel trial CARE-MS I [54], 563 pazienti affetti da SM, non precedentemente trattati, sono stati randomizzati ad alemtuzumab 12 mg, somministrato una volta al giorno per i primi 5 giorni di trattamento e poi una volta al giorno, per 3 giorni consecutivi, a distanza di 12 mesi dall'avvio terapia oppure a IFN $\beta$ -1a SC 44  $\mu$ g, 3 volte alla settimana. Nel trial CARE-MS II [55], 628 pazienti affetti da SM, con risposta inadeguata alla terapia precedente (pazienti che hanno avuto almeno 1 recidiva durante il trattamento con IFN $\beta$  o glatiramer acetato dopo essere stati in terapia con il medicinale per almeno 6 mesi.), sono stati randomizzati ad alemtuzumab 12 mg, somministrato come in CARE-MS I oppure a IFN $\beta$ -1a SC 44  $\mu$ g, 3 volte alla settimana. Nel trial CAMMS223 di fase II [56], 323 pazienti affetti da SM sono stati randomizzati ad alemtuzumab (12 o 24 mg al giorno per 2 o 3 brevi cicli annuali) oppure a IFN $\beta$ -1a SC 44  $\mu$ g, 3 volte alla settimana. I tre studi hanno mostrato la superiorità di alemtuzumab nel ridurre l'ARR: il rischio relativo con alemtuzumab vs controllo ( $p < 0,0001$ ) è stato 0,45 in CARE-MS I; 0,51 in CARE-MS II; 0,28 in CAMMS323 di fase II. Stesse considerazioni per il SAD (*Sustained Accumulation of Disability*): il rischio relativo con alemtuzumab vs il braccio di controllo è stato 0,70 ( $p = 0,2200$ ) in CARE-MS I; 0,58 in CARE-MS II ( $p = 0,0084$ ); 0,31 ( $p < 0,0001$ ) in CAMMS323 di fase II.

## TRATTAMENTI FUTURI IN ITALIA

Nonostante la comprovata efficacia degli attuali trattamenti, esiste una rilevante esigenza di disporre di nuove terapie in grado di contrastare la progressione della disabilità

e prevenire le ricadute della SM. La Tabella VII offre un quadro sintetico dei farmaci in via di sviluppo clinico o in corso d'approvazione, che potrebbero essere utilizzati per il trattamento della SM nei prossimi anni.

Trattamento	Descrizione	Popolazione <sup>1</sup>	Riduzione dell'ARR <sup>1</sup>	Progressione della disabilità <sup>1</sup>
Daclizumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anticorpo monoclonale</li> <li>Valutato negli studi: SELECT e DECIDE</li> <li>SELECT ha confrontato daclizumab vs placebo</li> <li>DECIDE ha confrontato daclizumab vs IFNβ-1a 30 mcg</li> </ul>	<p><b>SELECT</b> SMRR</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>n. = 208; 150 mg daclizumab, ogni 4 settimane</li> <li>n. = 209; 300 mg daclizumab, ogni 4 settimane</li> <li>n. = 204 placebo</li> </ul> <p><b>DECIDE</b> SMRR</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>n. = 919; 150 mg daclizumab, ogni 4 settimane</li> <li>n. = 922; 30 μg IFNβ-1a, 1 volta alla settimana</li> </ul>	<p><b>SELECT</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>54,0% di riduzione con 150 mg daclizumab vs placebo (p &lt; 0,0001)</li> <li>50,0% di riduzione con 300 mg daclizumab vs placebo (p = 0,0002)</li> </ul> <p><b>DECIDE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>45,0 % di riduzione con 150 mg daclizumab vs IFNβ-1a 30 mcg (p &lt; 0,0010)</li> </ul>	<p><b>SELECT</b> A 52 settimane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>57,0% di riduzione della disabilità sostenuta a 3 mesi con 150 mg daclizumab vs placebo (p = 0,0210)</li> <li>43,0% di riduzione della disabilità sostenuta a 3 mesi con 300 mg daclizumab vs placebo (p = 0,0091)</li> </ul> <p><b>DECIDE</b> A 52 settimane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>20% di riduzione della disabilità sostenuta a 12 settimane con 150 mg daclizumab vs IFNβ-1a 30 mcg (p = 0,1600)</li> </ul>
Cladribina	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sostanza antineoplastica e immunosoppressiva</li> <li>Valutato nello studio CLARITY</li> <li>CLARITY ha confrontato cladribina vs placebo</li> </ul>	<p><b>CLARITY</b> SMRR</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1.326 pazienti, randomizzati 1:1:1 a 3,5 mg/kg cladribina<sup>2</sup> o 5,25 mg/kg cladribina<sup>3</sup> o placebo</li> </ul>	<p><b>CLARITY</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>57,6% di riduzione con 3,5 mg/kg cladribina vs placebo (p &lt; 0,0010)</li> <li>54,5% di riduzione con 5,35 mg/kg cladribina vs placebo (p &lt; 0,0010)</li> </ul>	<p><b>CLARITY</b> A 96 settimane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>33,0% di riduzione della disabilità sostenuta a 3 mesi con 3,5 mg/kg cladribina vs placebo (p = 0,0200)</li> <li>31,0% di riduzione della disabilità sostenuta a 3 mesi con 5,35 mg/kg cladribina vs placebo (p = 0,0300)</li> </ul>
Ocrelizumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anticorpo monoclonale</li> <li>Valutato negli studi: OPERA I e II, ORATORIO</li> <li>OPERA ha confrontato ocrelizumab vs IFNβ-1a</li> <li>ORATORIO ha confrontato ocrelizumab vs placebo</li> </ul>	<p><b>OPERA I</b> SMRR</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>821 pazienti, randomizzati 1:1 a 600 mg ocrelizumab, ogni 24 settimane o IFNβ-1a 44 μg, 3 volte alla settimana</li> </ul> <p><b>OPERA II</b> SMRR</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>835 pazienti, randomizzati 1:1 a 600 mg ocrelizumab, ogni 24 settimane o IFNβ-1a 44 μg, 3 volte alla settimana</li> </ul> <p><b>ORATORIO</b> SMPP</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>n. = 488 ocrelizumab 300 mg, ogni 14 giorni</li> <li>n. = 244 placebo</li> </ul>	<p><b>OPERA I</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>46,0% di riduzione vs IFNβ-1a (p &lt; 0,0001)</li> </ul> <p><b>OPERA II</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>47,0% di riduzione vs IFNβ-1a (p &lt; 0,0001)</li> </ul>	<p><b>Analisi pooled OPERA I e OPERA II</b> A 96 settimane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>40,0% di riduzione della disabilità sostenuta a 12 settimane con 600 mg ocrelizumab vs placebo (p = 0,0006)</li> <li>40,0% di riduzione della disabilità sostenuta a 24 settimane con 600 mg ocrelizumab vs placebo (p = 0,0025)</li> </ul> <p><b>ORATORIO<sup>4</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>24,0% di riduzione della disabilità sostenuta a 12 settimane con ocrelizumab 300 mg vs placebo (p = 0,0321)</li> <li>25,0% di riduzione della disabilità sostenuta a 24 settimane con ocrelizumab 300 mg vs placebo (p = 0,0365)</li> </ul>

Tabella VII. Nuovi trattamenti per la SM [57-61]

<sup>1</sup> I risultati si riferiscono al confronto vs placebo, se non diversamente specificato

<sup>2</sup> Cladribina è stata somministrata al dosaggio di 0,875 mg/kg alle settimane 1, 5, 48, 52 per un totale di 3,5 mg/kg (4x0,875 mg/kg). Il dosaggio settimanale di 0,875 mg/kg è stato assunto nel corso di 4-5 giorni consecutivi

<sup>3</sup> Cladribina è stata somministrata al dosaggio di 0,875 mg/kg alle settimane 1, 5, 9, 13, 48, 52 per un totale di 5,25 mg/kg (6x0,875 mg/kg). Il dosaggio settimanale di 0,875 mg/kg è stato assunto nel corso di 4-5 giorni consecutivi

<sup>4</sup> Ogni paziente è stato osservato per un minimo di 120 settimane, fino al raggiungimento di un prefissato numero di eventi tale da determinare una "disabilità sostenuta"

## PRINCIPALI INDICAZIONI FORNITE DALL'AIFA SULL'IMPIEGO DELLE TERAPIE INDICATE IN SM

L'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) si è espressa circa i criteri di rimborsabilità dei farmaci indicati per la SM. Le informazioni relative ai farmaci d'interesse sono riportate in Tabella VIII.

In generale, i criteri di rimborsabilità AIFA sull'impiego dei farmaci di prima linea attualmente in uso per il trattamento della SM sono riportati nella Nota 65 [62]. La Nota 65 è stata recentemente aggiornata alla luce della recente approvazione di nuovi farmaci.

Oltre ai criteri di rimborsabilità, l'AIFA ha espresso il proprio parere riguardo la necessità di monitoraggio di alcune terapie per la SM.

- Beta-interferoni: nell'agosto 2014 AIFA emana una Nota Informativa Importante sui Beta-interferoni e sui relativi rischi di microangiopatia trombotica e sindrome nefrosica [63].
- Natalizumab: i criteri di rimborsabilità per natalizumab (classe di rimborsabilità: H) sono stati recentemente rivisti e sono specificati nella scheda di monitoraggio (Tabella VIII). L'AIFA (in allineamento con le evidenze ottenute a livello europeo) ha, infatti, emanato tre Note Informative Importanti: a maggio del 2008 sulle implicazioni epatiche [64], ad agosto 2008 [65] e a febbraio 2010 [66] sul rischio di insorgenza di PML (leucoencefalopatia multifocale progressiva). L'AIFA ha recentemente diffuso un ulteriore documento in cui vengono aggiornate le raccomandazioni per minimizzare il rischio di PML [67]. Nei tre documenti si evidenzia come i pazienti debbano essere correttamente informati circa i rischi legati all'assunzione di natalizumab e l'importanza di un monitoraggio continuo. Nelle note si scrive, inoltre, che natalizumab è inserito nel Registro AIFA dei farmaci neurologici sottoposti a monitoraggio. Si precisa anche che, se un paziente sviluppa PML, il trattamento con natalizumab deve essere sospeso definitivamente. La stessa raccomandazione è stata ribadita da EMA, e successivamente recepita da AIFA, a seguito della procedura articolo 20 di revisione del profilo beneficio-rischio del farmaco [68]. Il CHMP ha concluso che i benefici di Tysabri continuano a superare i rischi e ha ricordato i più noti fattori di rischio per l'insorgenza di PML: i) presenza di anticorpi contro il virus JCV; ii) trattamento con Tysabri da oltre 2 anni; iii) precedente trattamento con immunosoppressori. Alla luce di tali fattori, il CHMP ha, inoltre, stabilito un algoritmo di stratificazione atto a identificare i pazienti maggiormente esposti al rischio di sviluppare PML e delle linee guida sul monitoraggio da effettuare per i pazienti considerati a più alto rischio (es. monitoraggio MRI più frequenti). Le nuove stime di rischio, nei pazienti JCV+ indicano che la probabilità di sviluppare PML cresce sostanzialmente solo nei pazienti trattati per più di 2 anni con Tysabri e solo in presenza di un titolo anticorpale anti-JCV maggiore di 1,5. I pazienti con più basso titolo anticorpale anti-JCV e che non hanno ricevuto precedentemente una terapia immunosoppressiva in terapia con Tysabri devono essere nuovamente sottoposti agli esami ogni 6 mesi una volta raggiunto il limite temporale di 2 anni di trattamento. A conclusione della rivalutazione dei dati post-marketing, l'opinione definitiva di EMA ha raccomandato il rinnovo incondizionato dell'autorizzazione al commercio di Tysabri [69].
- Fingolimod: anche i criteri di rimborsabilità di fingolimod sono stati recentemente aggiornati [70]. Le attuali indicazioni sul farmaco prevedono il suo impiego per pazienti affetti da SMRR: i) con malattia ad elevata attività nonostante un ciclo terapeutico completo ed adeguato con almeno una terapia *disease modifying*; ii) con SMRR severa ad evoluzione rapida, definita da due o più recidive disabilitanti in un anno, e con 1 o più lesioni captanti gadolinio alla RM cerebrale o con un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM recentemente effettuata [26]. Nel dicembre 2015 EMA ha pubblicato le *New recommendations to minimise risks of the rare brain infection PML and a type of skin cancer with Gilenya*, documento che riporta raccomandazioni sia riguardo la possibilità di insorgenza di PML, sia riguardo la possibilità di insorgenza di carcinoma basocellulare. Sulla base dei dati resisi disponibili, il CHMP ha ritenuto che il profilo di sicurezza di fingolimod sia da monitorare attentamente, imponendo un rinnovo aggiuntivo entro i prossimi 5 anni [71]. Nel successivo gennaio 2016 AIFA, in accordo con EMA, ha pubblicato una Nota Informativa Importante in cui si rendono disponibili importanti raccomandazioni in merito a pazienti in trattamento con fingolimod e rischio di insorgenza di carcinoma basocellulare, leucoencefalopatia multifocale progres-

- siva e altre infezioni da patogeni opportunisti, comprese le infezioni del sistema nervoso centrale [72].
- Alemtuzumab: nell'Aprile 2015, a seguito della pubblicazione della Gazzetta Ufficiale [73] in cui si stabilisce la possibilità di utilizzare alemtuzumab in regime di rimborsabilità SSN, l'AIFA ha reso disponibili le schede di monitoraggio del farmaco, segnalando che le prescrizioni dello stesso dovranno essere effettuate in accordo ai criteri di eleggibilità e appropriatezza prescrittiva riportati nella documentazione consultabile sul portale istituzionale dell'Agenzia [74]. Recentemente è entrata in vigore una nuova versione dei testi di Lemtrada. La variazione, approvata da EMA, ha portato all'inclusione, nel Riassunto della Caratteristiche di Prodotto (RCP), delle avvertenze inerenti il rischio di listeriosi e bradicardia come reazione avversa associata all'infusione [27].
  - DMF: In seguito al verificarsi di 3 casi di PML attribuiti a Tecfidera, su più di 170.000 pazienti esposti [75] EMA ha rivalutato il beneficio-rischio del farmaco e l'AIFA a fine 2015 (allineandosi alle indicazioni fornite da EMA [76]) ha disposto in RCP una serie di azioni atte a minimizzare il rischio di PML [2] ed ha emanato una Nota Informativa Importante a riguardo [77]. In particolare, prima di iniziare il trattamento con Tecfidera deve essere eseguito un emocromo completo, linfociti compresi. Qualora si riscontri una conta linfocitaria al di sotto del range di normalità, deve essere condotta un'at-

Farmaco	Criteri di rimborsabilità	Fonte	Classe
IFNβ-1a IM (Avonex)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pazienti SMRR definita secondo i criteri di McDonald rivisti nel 2010 [78] per la diagnosi di sclerosi multipla</li> </ul>	Nota 65 [62]	A
IFNβ-1a SC (Rebif)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pazienti SMRR definita secondo i criteri di McDonald rivisti nel 2010 [78] per la diagnosi di sclerosi multipla</li> </ul>	Nota 65 [62]	A
IFN pegilato β-1a (Plegridy)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pazienti SMRR definita secondo i criteri di McDonald rivisti nel 2010 [78] per la diagnosi di sclerosi multipla</li> </ul>	Nota 65 [62]	A
IFNβ-1b (Betaferon)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pazienti SMRR definita secondo i criteri di McDonald rivisti nel 2010 [78] per la diagnosi di sclerosi multipla</li> <li>• Pazienti SMSP con malattia in fase attiva evidenziata da recidive</li> </ul>	Nota 65 [62]	A
IFNβ-1b (Extavia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pazienti SMRR definita secondo i criteri di McDonald rivisti nel 2010 [78] per la diagnosi di sclerosi multipla</li> <li>• Pazienti SMSP con malattia in fase attiva evidenziata da recidive</li> </ul>	Nota 65 [62]	A
GA (Copaxone)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pazienti SMRR definita secondo i criteri di McDonald rivisti nel 2010 [78] per la diagnosi di sclerosi multipla</li> </ul>	Nota 65 [62]	A
Teriflunomide (Aubagio)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pazienti SMRR definita secondo i criteri di McDonald rivisti nel 2010 [78] per la diagnosi di sclerosi multipla</li> </ul>	Gazzetta n. 187 del 13 agosto 2014 [85] Nota 65 [62]	A
DMF(Tecfidera)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pazienti SMRR definita secondo i criteri di McDonald rivisti nel 2010 [78] per la diagnosi di sclerosi multipla</li> </ul>	Nota 65 [62]	A
Natalizumab (Tysabri) <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pazienti SMRR adulti di età uguale o superiore a 18 anni con un'elevata attività della malattia nonostante la terapia con IFNβ o glatiramer acetato. Tali pazienti sono definiti come pazienti che hanno fallito nella risposta ad un ciclo terapeutico completo ed adeguato (di solito, almeno un anno di trattamento) con un IFNβ o glatiramer acetato. I pazienti devono avere avuto almeno 1 recidiva nell'anno precedente mentre erano in terapia e devono presentare almeno 9 lesioni iperintense in T2 alla risonanza magnetica (RM) cerebrale o almeno 1 lesione captante gadolinio. Un paziente non-responder può anche essere definito come un paziente che presenta, rispetto all'anno precedente, un tasso di recidive invariato o aumentato o che presenta recidive gravi<sup>1</sup>;</li> <li>• Pazienti SMRR adulti di età pari o superiore ai 18 anni con SMRR grave ad evoluzione rapida, definita da due o più recidive disabilitanti in un anno e con 1 o più lesioni captanti gadolinio alla RM cerebrale o un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM effettuata di recente</li> <li>• Nota: è ammesso tramite Legge 648/96 l'utilizzo di natalizumab negli adolescenti di età compresa fra i 12 ed i 18 anni che rientrano nelle caratteristiche del gruppo B del Registro Tysabri.</li> <li>• Nota: Registro di Monitoraggio che riporta i criteri di eleggibilità secondo le indicazioni terapeutiche rimborsate in Italia. I centri autorizzati possono accedere alla prescrivibilità di Tysabri solo tramite la compilazione delle schede web-based di monitoraggio AIFA.</li> </ul>	Gazzetta n.139 del 18 giugno 2014 [79] Gazzetta n. 10 del 14 gennaio 2016 [80] Scheda monitoraggio AIFA per Tysabri [81] AIFA, Legge 648/96, lista farmaci neurologia [82]	H

continua >

> segue

Farmaco	Criteri di rimborsabilità	Fonte	Classe
Fingolimod (Gilenya) <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pazienti con SMRR a elevata attività, definiti come:</li> <li>• coloro che non hanno risposto ad un ciclo terapeutico completo ed adeguato con almeno una terapia DMT, che abbiano avuto almeno 1 recidiva nell'anno precedente mentre erano in terapia, e che presentino almeno 9 lesioni iperintense in T2 alla RM cerebrale o almeno 1 lesione Gd+</li> <li>• coloro che presentano, rispetto all'anno precedente, un tasso di recidive invariato/aumentato oppure recidive gravi</li> <li>• Pazienti con SMRR grave a evoluzione rapida, definita da due o più recidive disabilitanti in un anno, e con 1 o più lesioni Gd+ alla RM cerebrale o con un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto a una precedente RM recentemente effettuata</li> <li>• <i>Nota: Registro di Monitoraggio che riporta i criteri di eleggibilità secondo le indicazioni terapeutiche rimborsate in Italia. I centri autorizzati possono accedere alla prescrivibilità di Gilenya solo tramite la compilazione delle schede web-based di monitoraggio AIFA.</i></li> </ul>	Gazzetta n. 96 del 27 aprile 2014 [70]	A
Alemtuzumab (Lemtrada)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pazienti con un'elevata attività di malattia nonostante la terapia con interferone-beta o glatiramer acetato. Questi pazienti possono essere definiti come coloro che non hanno risposto ad un ciclo terapeutico completo ed adeguato (normalmente almeno un anno di trattamento) con interferone beta o glatiramer acetato. I pazienti devono avere avuto almeno 1 recidiva nell'anno precedente mentre erano in terapia, e presentare almeno 9 lesioni iperintense in T2 alla RM cerebrale o almeno 1 lesione captante gadolinio. Un paziente non responder può anche essere definito come un paziente che presenta, rispetto all'anno precedente, un tasso di recidive invariato o aumentato o che presenta recidive gravi.</li> <li>• Pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente grave ad evoluzione rapida, definita da due o più recidive disabilitanti in un anno, e con 1 o più lesioni captanti gadolinio alla RM cerebrale o con un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM recentemente effettuata</li> <li>• <i>Nota: Registro di Monitoraggio che riporta i criteri di eleggibilità secondo le indicazioni terapeutiche rimborsate in Italia. I centri autorizzati possono accedere alla prescrivibilità di Lemtrada solo tramite la compilazione delle schede web-based di monitoraggio AIFA.</i></li> </ul>	Gazzetta n. 200 del 29 agosto 2014 [83] Gazzetta n. 82 del 9 aprile 2015 [84]	H

**Tabella VIII.** Regime di rimborsabilità dei medicinali per la SM

<sup>1</sup> EMA ha recentemente aggiornato l'RCP semplificando la definizione dei pazienti con malattia ad elevata attività ed estendendo l'impiego di Tysabri ai pazienti che abbiano fallito il trattamento con un qualsiasi DMT [25] (cfr. Tabella II)

<sup>2</sup> EMA ha recentemente aggiornato l'RCP semplificando la definizione dei pazienti con malattia ad elevata attività [26] (cfr. Tabella II)

tenta valutazione delle possibili cause prima dell'inizio della terapia con Tecfidera. Tecfidera non è stato studiato nei pazienti con pre-esistente conta linfocitaria bassa ed è necessario usare cautela quando questi pazienti vengono trattati. Dopo l'inizio della terapia, è necessario effettuare una valutazione dell'emocromo completo, linfociti compresi, ogni 3 mesi. Nei pazienti con conte linfocitarie  $< 0,5 \times 10^9/l$  che persistono per oltre 6 mesi deve essere presa in considerazione l'interruzione di Tecfidera. Qualora la terapia venga continuata nonostante la persistenza di

una conta linfocitaria  $< 0,5 \times 10^9/l$ , si consiglia di aumentare il livello di vigilanza. È necessario controllare le conte linfocitarie fino al loro recupero. A seguito del recupero e in assenza di opzioni terapeutiche alternative, le decisioni riguardo all'eventualità di ricominciare o meno la terapia con Tecfidera dopo l'interruzione del trattamento si devono fondare sul giudizio clinico. Nell'agosto 2016 è stata inoltre aggiunta in RCP l'indicazione a valutare il rapporto beneficio/rischio nei pazienti con conte linfocitarie  $\geq 0,5 \times 10^9/l$  e  $< 0,8 \times 10^9/l$  per oltre 6 mesi.





# Impatto epidemiologico della patologia cui la tecnologia è diretta

## EPIDEMIOLOGIA DELLA SM

### La SM nel mondo

I dati epidemiologici più completi in termini di numero di paesi coinvolti sono relativi all'indagine "Atlas: Multiple Sclerosis Resources in the World" [86], presentata nel 2013. Lo studio fornisce le seguenti stime:

- 2,3 milioni di soggetti affetti da SM;
- una prevalenza media di 29 casi su 100.000 individui;
- un'incidenza che aumenta man mano che ci si allontana dall'equatore, sia a nord che a sud.

- una prevalenza maggiore tra le donne (con un rapporto donne:uomini pari circa a 2:1);
- una prevalenza maggiore per il gruppo di età 35-64 anni per entrambi i sessi e per tutti i paesi;
- un'incidenza annuale di 4,3 casi per 100.000 individui.

Secondo lo studio Pugliatti, i paesi a maggiore prevalenza sono Finlandia (93-188), UK (97-187), Irlanda (121-185), Norvegia (73-164), Svezia (154). Le stime appaiono differenti rispetto a quelle riportate nello stu-

### La SM in Europa

Lo studio di Pugliatti del 2006, "The epidemiology of multiple sclerosis in Europe" [87], ha passato in rassegna i principali studi epidemiologici realizzati sulla SM nei 30 anni precedenti la stesura dello stesso. Lo studio fornisce le seguenti stime:

- una prevalenza totale di 83 casi per 100.000 individui (con tassi più elevati nei paesi del Nord-Europa);

Paese	Prevalenza su 100.000 soggetti	
	Studio Atlas [86]	Studio Pugliatti [87]
Germania	149	127
UK	110	97-187
Italia	100	53-144
Francia	80	50
Spagna	59	32-58

Tabella IX. Prevalenza della SM nei paesi dell'EU5

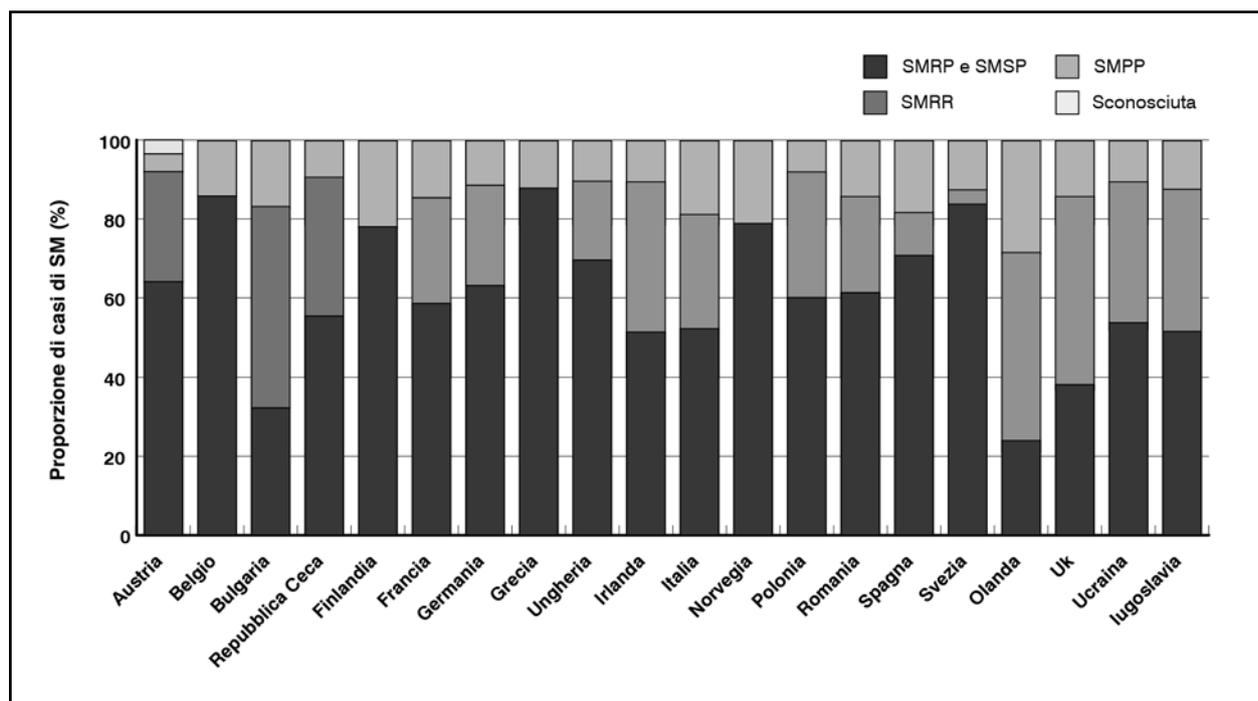


Figura 1. Distribuzione dei casi di SM per decorso della malattia basata sulla prevalenza [87]

Fonte	Paese	Prevalenza su 100.000 soggetti
Pugliatti et al. [89]	Sassari	152
Granieri et al. [90]	Nuoro	144
Sironi et al. [91]	Valle d'Aosta	90
Ranzato et al. [92]	Padova	81
Granieri et al. [93]	Ferrara	69
Nicoletti et al. [94]	Catania	59
Totaro et al. [95]	Distretto dell'Aquila	53
Iuliano et al. [96]	Salerno	35

**Tabella X.** Prevalenza della SM in Italia

Fonte	Zona	Aumento incidenza/prevalenza	Periodo considerato
Pugliatti et al. [89]	Sassari	Incidenza: da 2,0 a 6,8	1968-1997
Granieri et al. [90]	Nuoro	Incidenza: da 1,9 a 6,6	1955-1994
Granieri et al. [97]	Sardegna centrale	Prevalenza: da 41 a 65 (su 100.000 soggetti)	1975-1981

**Tabella XI.** Incremento incidenza della SM in Sardegna

Popolazione di riferimento	Pazienti (n.)	Fonte
Pazienti affetti da SM (prevalenti)	75.000	AISM [88]
Pazienti affetti da SMRR (65,0% dei pazienti prevalenti)	48.750	Chiao et al. [98]
Pazienti affetti da SMRR, in trattamento (81,7% dei soggetti affetti da SMRR)	39.850	IMS Health [99]
Pazienti affetti da SMRR, in trattamento con una terapia di prima linea (81,3% dei soggetti affetti da SMRR in trattamento)	32.400	IMS Health [99]
Nuove diagnosi di SMRR (per anno)	2.000	AISM [88]

**Tabella XII.** Stima del numero di pazienti affetti da SMRR

dio Atlas [86] secondo il quale i paesi a più alta prevalenza sono Ungheria (176), Slovenia (151), Germania (149), Repubblica Ceca (130), Norvegia (125). Restringendo l'analisi all'area EU5, la prevalenza determinata dai due studi è stata riportata in Tabella IX.

In ogni caso, le differenze in termini d'incidenza/prevalenza tra i diversi paesi europei tendono a diminuire nel tempo. I dati dello studio Pugliatti permettono inoltre di valutare la distribuzione europea di SM per

decorso della malattia come illustrato in Figura 1.

### La SM in Italia

L'Italia è tra i paesi europei che hanno condotto il maggior numero d'indagini epidemiologiche sulla SM. La maggior parte delle survey realizzate è stata condotta su campioni composti da oltre 300.000 soggetti e ha interessato tutto il territorio nazionale. A livello nazionale, l'Associazione Italiana SM (AISM) [88] fornisce le seguenti stime epidemiologiche:

- un totale di circa 75.000 soggetti colpiti da SM;
- una prevalenza di circa 125 casi su 100.000 abitanti;
- un'incidenza di circa 2.000 nuovi casi all'anno;
- una prevalenza maggiore tra le donne, con un rapporto donne:uomini pari circa a 2,00.

Studi condotti in particolari regioni/province consentono di avere dati più dettagliati come mostrato in Tabella X.

Così come visto per l'Europa, la variabilità regionale sembra essere in diminuzione. I dati della Sardegna rimangono invece un caso isolato: sono tra i più elevati al mondo, con valori d'incidenza e prevalenza in continua crescita, come mostrato in Tabella XI. Per quanto riguarda il decorso della malattia, l'85% dei pazienti presenta la forma recidivante remittente (circa il 30-50% delle persone con SM, che inizialmente hanno una forma recidivante-remittente, sviluppa entro 10 anni circa una forma secondariamente progressiva se non trattato farmacologicamente [88]). Una minore variabilità sembra invece caratterizzare la distribuzione dei pazienti con SM, in base alla severità della malattia [89,93,94], misurata attraverso la scala EDSS.

## EPIDEMIOLOGIA DELLA SMRR

### La SMRR in Italia

Non esistono in letteratura studi che abbiano affrontato la sola diffusione delle SMRR. Dai dati nazionali di diffusione e prevalenza, è comunque possibile ricavare le stime riportate in Tabella XII.



# Impatto clinico della patologia cui la tecnologia è diretta

## PRINCIPALI PROBLEMATICHE CLINICHE CONNESSE ALLA SMRR

Il quadro delle problematiche connesse alla SMRR aventi un impatto sulle attività quotidiane è eterogeneo ed estremamente variabile da paziente a paziente. Le disfunzioni cognitive, però, è noto colpiscono circa il 50% di persone con SMRR e riguardano differenti domini tra cui l'attenzione, la velocità di elaborazione delle informazioni, l'apprendimento e la memoria [100]. Lo studio di Ruet et al. del 2013 [101] ha analizzato le abilità cognitive di pazienti con SMPP e con SMRR rispetto a controlli sani. Per lo studio sono stati reclutati: 41 pazienti con SMPP, 60 con SMRR e 415 controlli. I controlli sono stati divisi in 20 gruppi in base all'età, al sesso e al livello d'istruzione. I partecipanti sono stati sottoposti ad una grande batteria di test neuropsicologici, compresi: versione modificata della *Brief Repeatable Battery*, test di Stroop, *Test of Attentional Performance* computerizzato, test di calibrazione numerica e Figura Complessa di Rey. Le persone con SMRR sono risultate meno abili rispetto ai controlli nel compito di sostituzione computerizzato cifra-simbolo e nel test di vigilanza, nel tempo di reazione per la scansione visiva, e nel test *Paced-Auditory Serial Addition* 3 secondi. Perciò i problemi nelle persone con SMRR erano limitati alla velocità di elaborazione delle informazioni e alla memoria di lavoro.

## PRINCIPALI OBIETTIVI CLINICI NEL TRATTAMENTO DELLA SMRR

Dalla revisione della letteratura [102-104] è possibile dedurre che i principali risultati desiderabili nel trattamento della SMRR sono il controllo clinico e radiologico della malattia. Gli obiettivi clinici di maggior interesse sono dunque:

- riduzione del tasso annuale di ricadute;
- stabilizzazione della disabilità (valutata mediante la scala EDSS di Kurzke);
- riduzione del numero di lesioni nuove e ingrandite in T2, delle nuove lesioni Gd+, del numero di nuove lesioni ipo-intense e senza potenziamento in T1;

- rallentamento della progressione dell'atrofia cerebrale;
- riduzione della fatica, dell'ansia, della depressione;
- più in generale miglioramento degli esiti, riduzione delle complicanze e miglioramento della qualità di vita del paziente.

Attualmente, i farmaci disponibili garantiscono solo parzialmente il raggiungimento di questi obiettivi.

Presentazione clinica	Richieste aggiuntive per formulare la diagnosi di SM
≥ 2 attacchi: evidenza clinica oggettiva di ≥ 2 lesioni o di una lesione con evidenza pregressa ragionevole di un precedente attacco	Nessuna
≥ 2 attacchi: evidenza clinica oggettiva di una lesione	DIS dimostrata da ≥ 1 lesioni T2 in almeno 2 delle 4 regioni SNC tipiche per SM (periventricolare, juxtacorticale, infratentoriale, midollo spinale) oppure attendere un ulteriore attacco clinico in zone differenti del SNC
1 attacco: evidenza clinica oggettiva di ≥ 2 lesioni	DIS dimostrata da presenza contemporanea di lesioni asintomatiche Gd+ e non captanti, in qualsiasi momento oppure nuova lesione in T2 e/o nuove lesioni in Gd+ in RMN di follow-up rispetto a un esame basale, indipendentemente dal tempo in cui è stata eseguita la RMN basale oppure attendere un secondo attacco clinico
1 attacco: evidenza clinica oggettiva di una lesione	DIS dimostrate da: <ul style="list-style-type: none"> <li>• per DIS: ≥ 1 lesioni T2 in almeno 2 delle 4 regioni del SNC tipiche di SM oppure attendere un ulteriore attacco clinico in zone differenti del SNC</li> <li>• per DIT: presenza contemporanea di lesioni asintomatiche Gd+ e non captanti, in qualsiasi momento oppure nuova lesione in T2 e/o nuove lesioni in Gd+ RMN di follow-up rispetto a un esame basale, indipendentemente dal tempo in cui è stata eseguita la RMN basale oppure attendere un secondo attacco clinico</li> </ul>
Progressione neurologica insidiosa suggestiva di SM	Un anno di progressione della malattia (determinazione prospettica o retrospettiva) più 2 dei 3 seguenti criteri: <ul style="list-style-type: none"> <li>• evidenza di DIS a livello cerebrale sulla base di ≥ 1 lesioni in T2 nelle sedi caratteristiche di SM</li> <li>• evidenza di DIS nel midollo spinale sulla base di ≥ 2 lesioni spinali in T2</li> <li>• CSF positivo</li> </ul>

**Tabella XIII.** Criteri di McDonald, aggiornati al 2011, per la diagnosi di SM [11]  
CSF = liquido cerebrospinale

## **DIAGNOSI DI SMRR E STRUMENTI PER LA MISURAZIONE DEI SINTOMI**

La diagnosi di SM è ottenuta quando c'è l'evidenza che:

- le lesioni infiammatorie si siano verificate in almeno due aree del SNC (DIS, disseminazione nello spazio)
- le lesioni infiammatorie si siano verificate in tempi diversi (contemporanea presenza di lesioni recenti Gd+ e lesioni iperintense in T2 che non prendono contrasto – DIT, disseminazione nel tempo);
- si possa escludere ogni altra ipotesi diagnostica.

Il neurologo analizza i dati anamnestici, l'esame obiettivo neurologico (EON), le immagini della risonanza magnetica nucleare (RMN) e l'esame del liquor per giungere alla diagnosi di SM. Le diverse possibilità di presentazione clinica e le richieste aggiuntive per formulare una diagnosi di SM sono riportate in Tabella XIII. Secondo i criteri riportati in Tabella XIII, criteri di McDonald

modificati, la DIT e la DIS sono spesso già soddisfatti dai risultati delle RM in quanto la compresenza di lesioni che presentano potenziamento dopo gadolinio e di lesioni senza potenziamento certifica una comparsa in tempi diversi e, allo stesso modo, la presenza di lesioni in differenti aree del sistema nervoso centrale dimostra la disseminazione spaziale delle lesioni. In molti casi non è possibile arrivare alla diagnosi al primo episodio clinico perché non è ancora dimostrabile la disseminazione temporale in quanto manca l'evidenza di una o più lesioni con potenziamento. In questo caso la diagnosi è di CIS, sindrome clinicamente isolata. Un esempio è costituito da neurite ottica retrobulbare con RMN encefalica che evidenzia alcune lesioni che consentono di dimostrare la disseminazione spaziale, ma senza lesioni che presentino potenziamento, cioè non evidenza di disseminazione temporale. In questo caso, e nei casi simili, non è quindi possibile porre una diagnosi di SMRR ma il rischio di svilupparla in seguito è molto alto.

# Impatto sulla qualità di vita della malattia

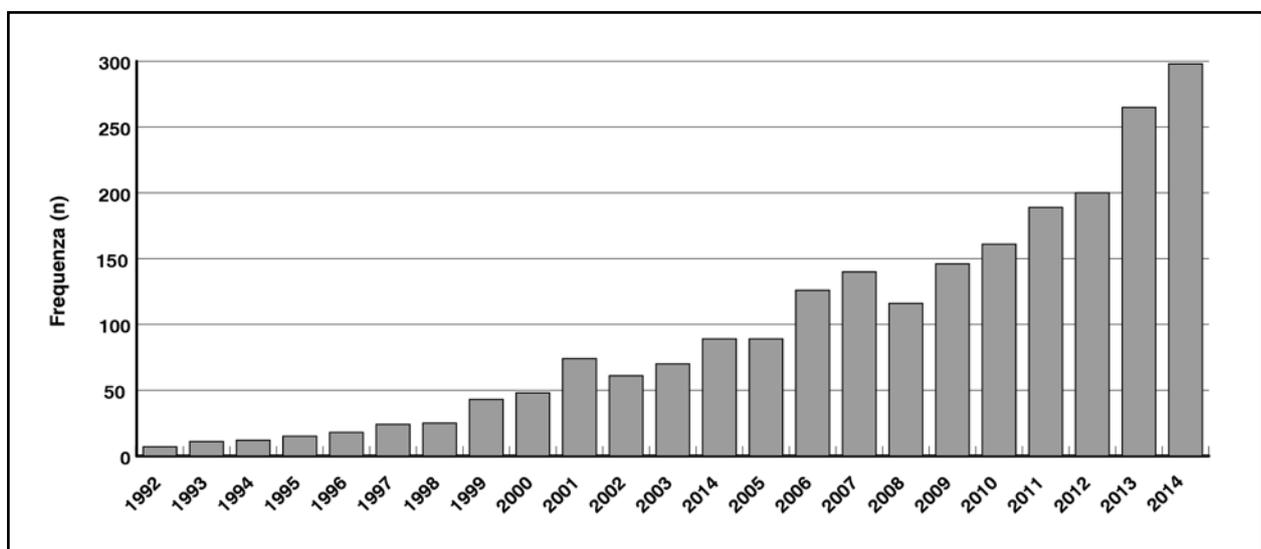
## PREMESSA

Il concetto di “Salute” è stato definito dall’Organizzazione Mondiale della Sanità circa 70 anni fa, ed esso è inteso non come assenza di malattia ma come uno stato di completo benessere fisico, psicologico e sociale. Questa definizione introduce al meglio la qualità della vita in ambito sanitario (o qualità della vita associata alla salute, HRQOL) [105]. Nonostante manchi una definizione univoca della HRQOL, vi è consenso su due attributi fondamentali che la caratterizzano: multidimensionalità e soggettività [105]. Riguardo al primo attributo, le scale di HRQOL incorporano contenuti riferibili a tre dimensioni fondamentali: fisica, psicologica e sociale. Rispetto al secondo attributo, nessuno meglio del soggetto è in grado di valutare la propria HRQOL: fonti alternative o surrogate della misura, possono essere impiegate solo nei casi in cui una valutazione diretta da parte dell’individuo non sia possibile. Negli anni ‘90, ha preso piede l’impiego di strumenti di HRQOL nei pazienti con SM. Tra le pubblicazioni più citate figura uno studio di Rothwell et al. [106] che ha dimostrato come, se da un lato la dimensione fisica del 36-item Short Form (SF-36, la più nota scala generica di HRQOL) sia fortemente corre-

Barriera	
1	Supposta marginalità del punto di vista del paziente rispetto alla valutazione clinica
2	Mancanza di uno strumento di riferimento
3	Indisponibilità dello strumento nella lingua di impiego
4	Caratteristiche clinico-metriche insoddisfacenti o non documentate
5	Eccessiva lunghezza del questionario
6	Difficoltà di calcolo del punteggio
7	Difficoltà di interpretazione del punteggio

**Tabella XIV.** Principali barriere all’impiego degli strumenti di HRQOL nella pratica clinica e nella ricerca [106,107,109,132]

lata con il grado di compromissione clinica del paziente stimato mediante l’*Expanded Disability Status Scale* (EDSS), le altre sette scale dell’SF-36 non correlino con l’EDSS. Lo stesso studio ha evidenziato come i neurologi sottostimino l’impatto di sintomi poco tangibili, quali fatica e disturbi cognitivi, sulla HRQOL del paziente con SM. Da tale periodo sono stati sviluppati strumenti specifici per la malattia [107-109] alcuni dei quali validati in numerose lingue e culture [110-130]. A fronte di ciò, nessuno strumento si è imposto. Aspetti importanti per l’incorporazione della HRQOL nella valutazione dell’efficacia delle terapie, ad iniziare dalla responsività di



**Figura 2.** Numero di citazioni (Pubmed, totale 2.227) inerenti i termini “qualità di vita” e “sclerosi multipla” nel periodo gennaio 1992-dicembre 2014

queste misure, rimangono insufficientemente indagati [131]. Eccessiva lunghezza dei questionari ed una scarsa familiarità all'interpretazione del punteggio sono ulteriori barriere all'impiego di questi strumenti (Tabella XIV), non solo nella pratica clinica ma anche in ambito di ricerca [107].

### STRUMENTI DI VALUTAZIONE DELLA HRQOL IMPIEGATI NELLA SM

Dagli anni '90, la ricerca scientifica relativa a HRQOL nell'ambito di SM ha avuto un incremento esponenziale, passando da 7 pubblicazioni nel '92 a 298 nel 2014 (Figura 2). Gli strumenti di misura generici sono utili per confrontare il profilo di HRQOL delle persone con SM con quello della popolazione generale o di pazienti affetti da altre condizioni, ma hanno un ridotto potenziale di impiego in studi atti a valutare l'efficacia di interventi farmacologici o riabilitativi. La Tabella XV riporta gli strumenti di HRQOL specifici per la SM. Quattro di questi consistono di un core generico (SF-36 per *54-items Multiple Sclerosis Quality of Life*, MSQOL-54 [133], e *Multiple Sclerosis International Quality of Life*, MusiQOL [134]; *Functional Assessment of Cancer Generic*, FACT-G per *Functional Assessment of Multiple Sclerosis*, FAMS [135]) e di domini aggiuntivi specifici per questa condizione, che per alcuni strumenti sono stati selezionati con il contributo diretto

dei pazienti. Con tre eccezioni [136-138] gli strumenti sono stati sviluppati in inglese, e quelli che hanno guadagnato popolarità sono stati successivamente validati in altre lingue. Per l'MSQOL-54 [133], le validazioni linguistiche documentate sono 10 [110-119], mentre MusiQOL [134] è l'unico strumento specifico per la SM sviluppato in inglese da un panel internazionale di esperti, e validato in parallelo in sette idiomi [120-126]. Due delle misure di HRQOL specifiche per le persone con SM [137,139], sono state validate impiegando, oltre alla metodologia classica, l'*item response theory*, e più precisamente l'analisi di Rasch.

Una menzione a sé meritano due strumenti di HRQOL "personalizzati": il *Patient Generated Index* (PGI) [140] e la *Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life-Direct Weighting* (SEIQoL-DW) [141]. Questi strumenti non sono costituiti da dimensioni pre-definite, ma elicitate dal paziente nel corso di un colloquio personale, in cui gli viene richiesto anche di pesare la sua soddisfazione rispetto a ciascuna dimensione, e l'importanza relativa delle dimensioni prescelte. Oltre a fornire una definizione qualitativa delle dimensioni rilevanti, PGI e SEIQoL producono una valutazione quantitativa complessiva, in una scala continua 1/100. PGI e SEIQoL-DW sono stati impiegati nelle persone con SM [142,143]. Queste scale personalizzate sono gravate dalla necessità di essere somministrate attraverso un colloquio, limitandone

Item	MSQOL-54 [133]	FAMS [135]	MSQLI [146]	Rays [138]	HAQAMS [136]	LMSQOL [137]	MSIS-29 [139]
Anno di pubblicazione	1995	1996	1997	2000	2001	2001	2001
Core generico	SF-36	FACT-G	SF-36	-	-	-	-
Validazione mediante IRT	No	No	No	No	No	Si	Si
Sensibilità al cambiamento	Moderata	Moderata/ridotta	-	-	-	-	Moderata/ridotta
Tempo di compilazione	Elevato	Medio	Molto elevato	Elevato	Medio	Breve	Medio
Lingua originaria	Inglese US	Inglese US	Inglese US	Israeliano	Tedesco	Inglese UK	Inglese UK
Altre validazioni linguistiche	Italiano [118], spagnolo [111], francese (Francia, Canada) [110,119], arabo [112], ungherese [113], persiano [114], turco [115], serbo [117], giapponese [116]	Italiano [128], danese [129], portoghese [130]	-	-	-	Turco [127]	-

**Tabella XV.** Principali caratteristiche degli strumenti HRQOL specifici per le persone con SM

FACT-G = Functional Assessment of Cancer Generic; FAMS = Functional Assessment of Multiple Sclerosis; HAQAMS = Hamburg Quality of life in Multiple Sclerosis; IRT = Item Response Theory; LMSQOL = Leeds Multiple Sclerosis Quality of Life; MSIS-29 = 29-item Multiple Sclerosis Impact Scale; MSQLI = Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory; MSQOL-54 = 54-items Multiple Sclerosis Quality of Life; SF-36 = 36-item Short Form

l'impiego nei trial clinici [144]. Esse si sono dimostrate particolarmente indicate per migliorare la comunicazione medico-paziente e supportare la prioritizzazione delle opzioni di trattamento [142,145].

### **Impiego delle scale di HRQOL come strumenti valutativi**

In una condizione cronica ad evoluzione progressiva come la SM, il mantenimento di un'adeguata qualità della vita dovrebbe essere considerato a pieno titolo un indicatore di successo terapeutico. Se nella valutazione delle terapie atte a modificare il decorso di malattia (DMT), l'endpoint HRQOL contribuisce a stimare efficacia clinica e tollerabilità del trattamento, integrando le informazioni fornite dalle altre misure di outcome, nel caso di terapie sintomatiche e riabilitative, l'importanza della HRQOL e delle altre misure *patient-reported* è prioritaria [131,147]. Tuttavia, la sensibilità al cambiamento delle scale HRQOL specifiche per la SM, teoricamente superiore a quella degli strumenti generici, rimane scarsamente documentata. Gli studi che hanno valutato questa proprietà clinimetrica essenziale nei trial clinici, hanno riportato valori di sensibilità al cambiamento sub-ottimali, anche per strumenti specifici come MSQOL-54 e FAMS [148,149]. A questo può contribuire la presenza di *response shift*, una apparente dissociazione tra stato di salute e HRQOL, dovuta ad una risposta adattativa, variabile da individuo a individuo, ai cambiamenti nel proprio stato di salute [150].

Strettamente correlate alle misure di HRQOL, le scale di utilità (o *preference-based*) sono impiegate per la stima di costo-efficacia dei trattamenti. Esse producono un singolo valore per il costrutto HRQOL/stato di salute, compreso tra 0 (morte o peggiore HRQOL possibile) e 1 (migliore HRQOL possibile) [151]. Questo valore è impiegato per calcolare il *quality-adjusted life year* (QALY) [152,153] a sua volta confrontato con i costi dell'intervento. Le tre misure di utilità più impiegate sono l'*Health Utilities Index 2/3* [154-156] l'*EuroQol-5D* (EQ-5D) [157] e lo *Short-Form-6D* (SF-6D) [158]. Da una recente indagine italiana sui costi della SM [159] emerge il cospicuo carico sociale ed economico della malattia, con una stima di oltre due milioni e mezzo di Euro, pari allo 0,8% della spesa sanitaria complessiva. Le variabili associate significativamente ed indipendentemente all'incremento dei costi sono risultate essere il punteggio EDSS, il numero di ricadute, e (associazione negativa) il punteggio EQ-5D [159]. Il gruppo di Nancy Mayo ha confrontato le misure di utilità ed

il PGI (scala di HRQOL personalizzata descritta nel paragrafo precedente) nelle persone con SM [142]. Molte delle dimensioni considerate importanti dai pazienti (PGI) non erano incluse nelle misure di utilità (EQ-5D e SF-6D). Di conseguenza, il punteggio medio di HRQOL stimato con il PGI è risultato significativamente più basso (0,50; DS = 0,25) rispetto a EQ-5D (0,69; DS = 0,18) e SF-6D (0,69; DS = 0,13), indicando come nelle persone con SM la HRQOL valutata con le misure "personalizzate" produca valori più accurati rispetto alle scale di utilità, che sovrastimano la qualità di vita dei pazienti. Un trial italiano pubblicato recentemente e condotto in una popolazione di pazienti con malattie neurologiche in fase avanzata [143], inclusa la SM, ha dimostrato come i colloqui di somministrazione delle misure "personalizzate" (in questo caso la SEIQoL-DW) siano possibili anche in pazienti molto compromessi, e come la scala, misura di esito primario del trial, si sia dimostrata responsiva all'intervento.

Al pari di ogni altra misura di esito, la mancata documentazione nel protocollo del trial di aspetti quali scelta dello strumento di HRQOL, ipotesi di studio, modalità e frequenza di valutazione, contrasti primari, strategie per ridurre i dati mancanti e loro gestione in fase di analisi, mina la validità dei risultati ottenuti e la loro trasferibilità alla pratica clinica [160-162]. I dati di HRQOL relativi ai trial clinici dei DMT sono riportati in modo incompleto e scarsamente informativo. Anche nel caso di trial condotti dopo il 2000, come quelli su DMF, gli strumenti di HRQOL impiegati sono generici, e la presentazione dei risultati è sub-ottimale [163]. A fronte di queste limitazioni, una recente analisi congiunta di due studi di fase III relativi ad oltre 2.000 pazienti [163] evidenzia un'efficacia a 6, 12 e 24 mesi per lo score composito fisico dell'SF-36 (DMF bid vs placebo) a 12 e 24 mesi (DMF tid vs placebo) e per lo score composito mentale a 24 mesi (DMF bid e tid vs placebo).

La recente pubblicazione del documento CONSORT dedicato alle misure di HRQOL e più in generale *patient-reported*, costituisce una guida importante per ottimizzare la presentazione e l'interpretazione dei dati ottenuti da queste misure [164]. Di pari passo, risulta essenziale perfezionare applicabilità ed appropriatezza dei questionari di HRQOL per le persone con SM, selezionando pochi strumenti il cui utilizzo condiviso, in versioni culturalmente equivalenti [132] permetta di ottimizzare la stima degli effetti dei diversi trattamenti sia negli studi primari che nelle revisioni sistematiche [160-162].



# Impatto economico e sociale della malattia

## PREMESSA

Il trattamento dei pazienti affetti da SM è cambiato nel corso degli ultimi 10 anni grazie all'introduzione di nuovi farmaci di comprovata efficacia. Rispetto ai farmaci di epoca precedente, i nuovi trattamenti modificanti la malattia (DMT) sono più costosi determinando, quindi, un aumento dei costi di assistenza sanitaria. Negli ultimi anni è migliorata anche la conoscenza della malattia e la diagnosi viene spesso fatta in anticipo rispetto al passato. Questo grande beneficio per i pazienti, fa sì che la popolazione da seguire sia numericamente più consistente e che le cure durino per un periodo di tempo maggiore. Numerosi studi, inoltre, mostrano un aumento dell'incidenza della SM nel tempo, sebbene questi dati potrebbero essere falsati da un miglior accertamento dei casi e da nuove tecniche diagnostiche [165].

La SM è una patologia con elevati costi sociali anche a causa della natura cronica della malattia, della necessità di ricovero durante le fasi di ricaduta grave, dell'aumento graduale della disabilità, della perdita della capacità di lavoro e di produttività [166]. I costi indiretti della SM, ovvero la perdita di produttività dei pazienti e dei caregiver derivante dalla progressione della malattia e dalla conseguente invalidità, sono superiori a quelli diretti, relativi a ricoveri, visite, assistenza ai pazienti e alle terapie farmacologiche che incidono solo per il 12% [166]. Diversi studi hanno dimostrato che i costi aumentano con l'aggravarsi della malattia e nel corso delle esacerbazioni. L'interesse per la valutazione economica della SM si è quindi intensificato. L'analisi di costo-efficacia, tuttavia, non è semplice. Il trattamento per la SM mira a evitare inabilità temporanea dovuta a ricadute e a ritardare la progressione delle disabilità permanenti. Il beneficio economico del trattamento è legato al ritardo o alla prevenzione della progressione della malattia. Questa è, infatti, associata a costi elevati e bassa QoL.

## STUDI SUL COSTO (BURDEN) DELLA SM

### I costi della SM in USA

Lo studio Kobelt del 2006 [167] è uno studio osservazionale, condotto negli USA, per rile-

vare costi e QoL associati al grado di severità della SM, su pazienti trattati con DMT. I costi sono stati stimati seguendo un approccio descrittivo, bottom-up e basato sulla prevalenza. L'analisi è stata condotta utilizzando la prospettiva della società. Le unità di costo sono aggiornate al 2004 mentre i pazienti sono stati selezionati attingendo al registro NARCOSM (*North American Committee on Multiple Sclerosis*). I pazienti che hanno partecipato allo studio sono stati 1.909. Lo studio ha permesso di stimare un costo totale pari a \$ 47.215 annui per paziente. I costi a maggior impatto sono quelli del trattamento farmacologico (39,5% dei costi totali) e i costi indiretti (37,2% dei costi totali). Lo studio fornisce, inoltre, le seguenti stime dettagliate:

- un costo medio per ospedalizzazione pari a \$ 23.309 annui per paziente (la media è stata calcolata sul 6,2% degli intervistati ovvero solo su quei pazienti che hanno riportato almeno un ricovero. Per questi pazienti, la durata media del ricovero si attesta intorno ai 2 giorni/anno. Il costo medio annuo calcolato sull'intero campione ammonta, invece, a € 1.245);
- un costo medio per cure ambulatoriali pari a \$ 1.949 annui per paziente (la media è stata calcolata sull'80,9% degli intervistati ovvero solo su quei pazienti che hanno dichiarato di aver consultato almeno un medico o uno specialista. Per questi pazienti, il numero medio di consultazioni si attesta intorno a 24,8);
- un costo per prestazione ambulatoriale che varia dai \$ 356, annui per paziente, delle visite neurologiche ai \$ 3.202, annui per paziente, della fisioterapia;
- un costo medio per analisi pari a \$ 1.626 annui per paziente (la media è stata calcolata sul 50,0% circa degli intervistati ovvero solo su quei pazienti che hanno dichiarato di aver effettuato un qualche tipo di analisi, principalmente analisi del sangue);
- un costo medio per analisi che varia dai \$ 23, annui per paziente, delle analisi alle urine ai \$ 4.427, annui per paziente, della RMN;
- un costo medio per farmaci pari a \$ 18.925 annui per paziente (la media è stata calco-

- lata sul 98,1% degli intervistati che hanno fatto uso almeno di un farmaco). Il costo medio per paziente/anno varia dai \$ 243 per i farmaci OTC (farmaci da banco) ai \$ 18.085 per gli interferoni. I farmaci più utilizzati, tra quelli non specifici per la sclerosi multipla, sono quelli per depressione e ansia seguiti dai farmaci che curano fatica e spasticità;
- un costo medio per servizi pari a \$ 4.004 annui per paziente (la media è stata calcolata sul 22,0% degli intervistati ovvero solo sui quei pazienti che fanno uso di servizi a supporto, soprattutto l'assistenza domestica);
  - un costo medio per servizi che varia dai \$ 680, annui per paziente, dei pasti a domicilio ai \$ 4.008 annui per paziente, dell'assistenza domiciliare;
  - un costo medio per adattamenti o attrezzature speciali pari a \$ 3.702 annui per paziente (la media è stata calcolata su circa il 50,0% degli intervistati ovvero solo sui quei pazienti che fanno uso di particolari dispositivi quali, soprattutto, sedie a rotelle);
  - un costo medio per servizi che varia dai \$ 52, annui per paziente, di particolari utensili da cucina ai \$ 6.532, annui per paziente, delle modifiche che è necessario apportare alle automobili;
  - Un costo medio per cure informali pari a \$ 8.570 annui per paziente (la media è stata calcolata su circa il 38,0% degli intervistati ovvero solo sui quei pazienti che ricorrono a cure informali. Queste generalmente vengono fornite da un parente/amico per una media di circa 29 ore a settimana);
  - Un costo medio pari a \$ 4.628 annui per paziente che si assenta dal lavoro (circa il 41,0% dei pazienti lavorava e chi ha dichiarato di essersi assentato dal lavoro l'ha fatto, in media, per 25,6 giorni l'anno);
  - un costo per aver ridotto il tempo dedicato al lavoro pari a \$ 16.812 (circa il 19,0% dei pazienti aveva ridotto il suo orario lavorativo);
  - un costo medio annuo imputabile a un pensionamento anticipato pari a \$ 36.210 (la media è stata calcolata su circa il 31,0% degli intervistati ovvero solo sui quei pazienti che hanno imputato alla SM un pensionamento precoce).

### I costi delle SM in Europa

Probabilmente, lo studio multicentrico europeo in grado di fornire le informazioni più complete riguardo ai costi sociali (diretti+indiretti) è stato condotto da Kobelt et

al. nel 2006 [168]. Lo studio di Kobelt è un'indagine osservazionale che ha arruolato 13.186 pazienti in 9 paesi europei con l'obiettivo di valutare il consumo complessivo di risorse e stabilire il costo attuale della SM in corrispondenza dei diversi livelli di gravità della malattia. Lo studio fornisce le seguenti stime:

- un costo totale medio annuo pari a € 18.000, per paziente affetto da SM di gravità lieve;
- un costo totale medio annuo pari a € 36.500, per paziente affetto da SM di gravità moderata;
- un costo totale medio annuo pari a € 62.000, per paziente affetto da SM di gravità severa;
- un costo per ricaduta che varia da € 2.800 a € 4.000;
- costi intangibili per paziente pari a € 13.000;
- costi diretti medi che variano da un massimo di € 18.305 (Germania) a un minimo di € 9.357 (UK), per pazienti con un punteggio EDSS pari a 2,0;
- costi indiretti medi che variano da un massimo di € 10.842 (Olanda) a un minimo di € 6.000 (Spagna), per pazienti con un punteggio EDSS pari a 2,0;
- costi diretti medi che variano da un massimo di € 37.355 (Italia) a un minimo di € 23.093 (Olanda), per pazienti con un punteggio EDSS pari a 6,5;
- costi indiretti medi che variano da un massimo di € 26.396 (Germania) a un minimo di € 12.588 (Spagna), per pazienti con un punteggio EDSS pari a 6,5.

La Figura 3 mostra, per ciascun paese, la composizione dei costi totali.

### I costi delle SM in Italia

Anche in Italia, l'impatto economico della SM è stato un tema affrontato piuttosto frequentemente da una serie di economisti.

L'analisi dei dati nazionali dello studio di Kobelt ha fornito le stime di costo relative a 921 pazienti italiani, con l'obiettivo, ancora una volta, di valutare il burden economico della malattia in funzione della gravità [169]. Sintetizzando, l'analisi ha fornito le seguenti stime:

- un costo sociale medio annuo per paziente pari a € 12.000 nel caso di disabilità lieve;
- un costo sociale medio annuo per paziente pari a € 57.000 nel caso di disabilità moderata;
- un costo sociale medio annuo per paziente pari a € 71.000 nel caso di disabilità severa;
- un costo sociale per ricaduta pari circa a € 4.000.

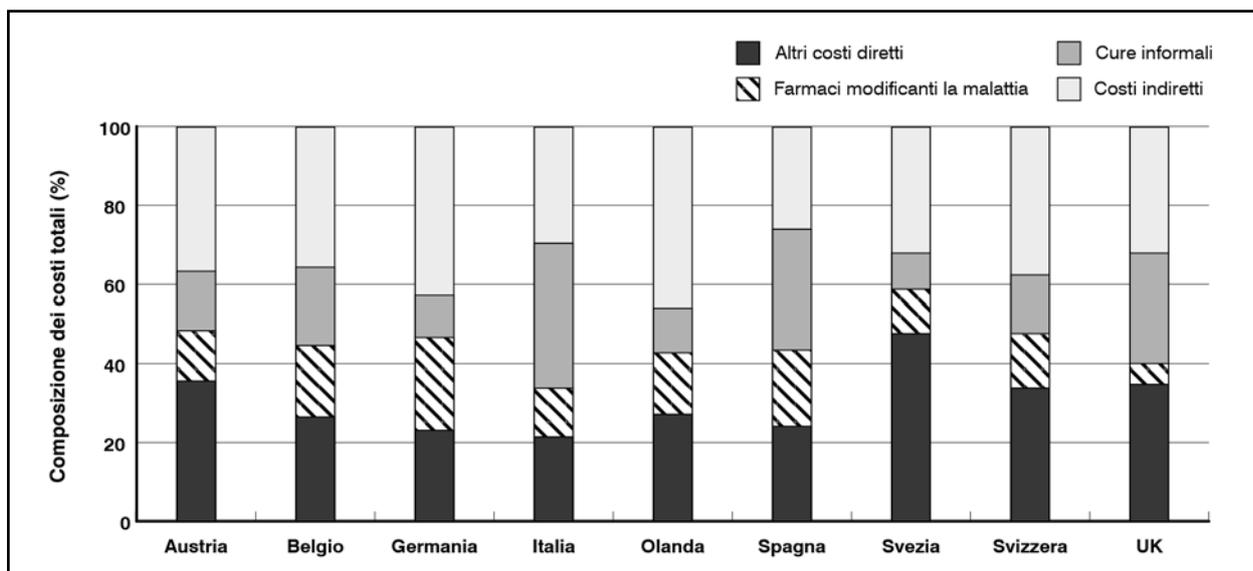


Figura 3. Composizione dei costi totali in Europa. Modificata da [168]

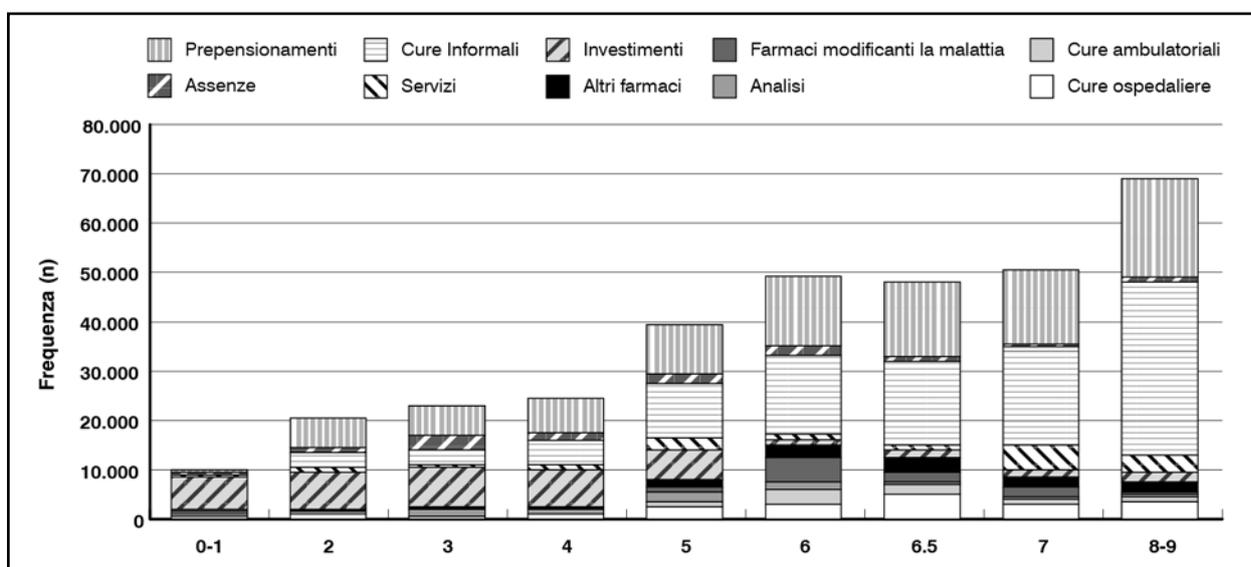


Figura 4. Composizione dei costi totali in funzione del livello di disabilità, in Italia. Modificata da [169]

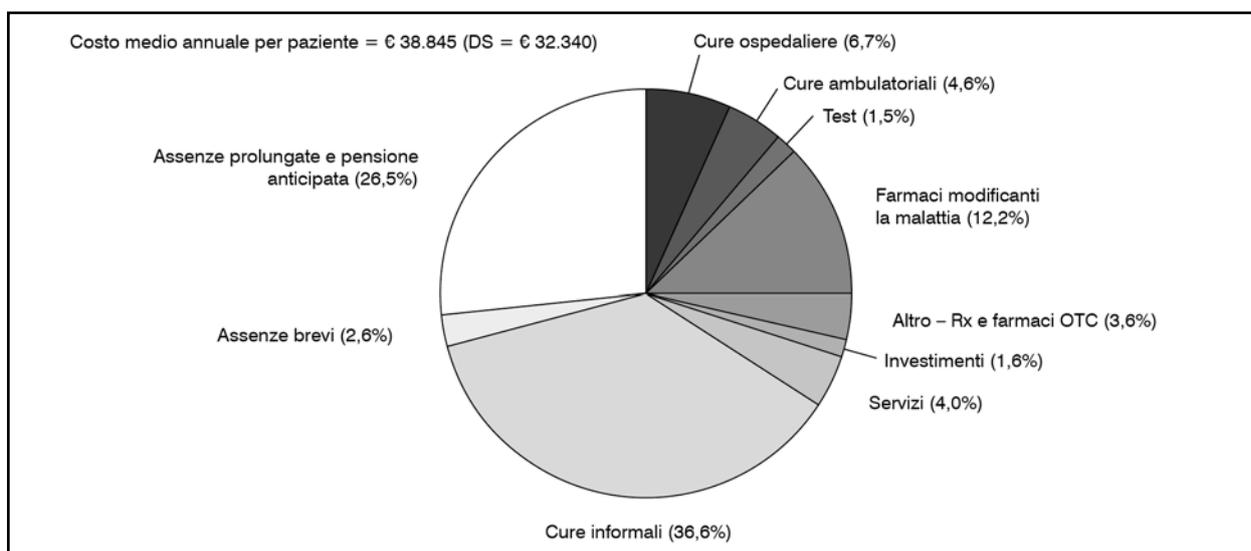


Figura 5. Composizione dei costi totali in Italia nella prospettiva della società. Modificata da [169]

Sia a livello italiano (come confermato dalla Figura 4) che europeo è evidente come i costi aumentino con il peggiorare del grado di disabilità dei pazienti. La Figura 5 mostra, invece, come, a prescindere dal livello di disabilità, siano composti i costi sociali totali: la voce a maggior impatto è quella relativa alle cure informali (oltre il 36% del totale) seguita dai costi legati all'ambito lavorativo (il 29% circa dei costi totali è imputabile ad assenze/pensionamenti precoci) e dalla spesa per i farmaci (12% circa).

Più recentemente, lo studio di Berto del 2011 [170] ha indagato i modelli di cura, il consumo di risorse e i costi diretti sanitari della SM, nella prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale. Questa indagine cross-sectional, condotta su 8.326 pazienti affetti da SM, ha fornito le seguenti stime:

- un costo medio per diagnosi, tra i pazienti reclutati nel momento della diagnosi, pari a € 1.236 per paziente (ampie variazioni tra i centri a causa dell'impostazione diagnostica scelta);
- costi diretti sanitari medi per farmaci DMT biologici (bio-DMT) pari a € 10.444 annui per paziente trattato;
- costi diretti sanitari medi per farmaci non bio-DMT pari a € 3.151 annui per paziente trattato;
- un peso pari all'89,2% per il costo dei farmaci rispetto al totale dei costi diretti sanitari per paziente annui.

Un altro studio, condotto da Karampampa et al. nel 2012 [171] ha arruolato 251 pazienti affetti da SM con l'obiettivo di valutare l'impatto socio-economico della malattia in

funzione dello stadio d'avanzamento e delle ricadute. Lo studio fornisce le seguenti stime:

- un costo totale medio pari a € 26.041 annui per paziente (il driver di spesa è rappresentato dai farmaci per i pazienti con SM da lieve a moderata, dalle cure informali nel caso di SM severa);
- costi diretti sanitari pari a € 22.699 annui per paziente;
- un costo medio per le cure informali compreso fra € 1.375 e € 2.900 annui per paziente;
- una differenza pari a circa € 3.300 tra i pazienti con EDSS ≤ 5,0 e ricadute e quelli che non riportano ricadute negli ultimi 12 mesi dallo studio (la Figura 6 mostra i costi che più contribuiscono alla differenza tra le due situazioni messe a confronto).

Secondo uno studio dell' AISM [172] le spese che il paziente, la famiglia e la società devono sostenere sono legate sia a cure, esami, visite e riabilitazione, sia a una minore produttività del malato e delle persone che lo assistono. Nello specifico, secondo lo studio, il costo medio annuo per una persona malata di SM, è di € 32.000 per un costo sociale totale annuo di € 2,4 miliardi. Il costo medio annuo per paziente è, ancora una volta, funzione delle condizioni del paziente:

- un costo pari a € 19.400 per i pazienti agli esordi della malattia, con disabilità lieve;
- un costo pari a € 32.500 per chi ha una disabilità media;
- un costo pari a € 43.400 circa per quei pazienti con disabilità grave, ma ancora con un certo grado di autonomia;
- un costo pari a € 55.000 per le persone non più autosufficienti.

Infine, lo studio condotto da Ponzio et al. nel 2014 [159] ha arruolato 1.686 pazienti affetti da SM con l'obiettivo di valutare l'impatto socio-economico della malattia in funzione della severità delle condizioni dei pazienti. I dati sono stati raccolti attraverso un questionario. A ogni paziente è stato chiesto di registrare i costi relativi al trimestre precedente rispetto al momento della compilazione. Solo per alcune voci di costo (come ad esempio attrezzature speciali o ausili tecnici) il periodo di recall è stato di un anno. Lo studio ha fornito le seguenti stime:

- un costo totale medio annuo pari a € 37.948 per paziente (la perdita di produttività rappresenta il driver di spesa, 30% dei costi totali; questa è seguita dalle cure informali e dalla spesa per farmaci *disease modifying*, i quali rappresentano il 27% e 16%, rispettivamente, della spesa complessiva);
- un costo totale medio annuo per paziente che varia tra € 22.750 (in corrispondenza

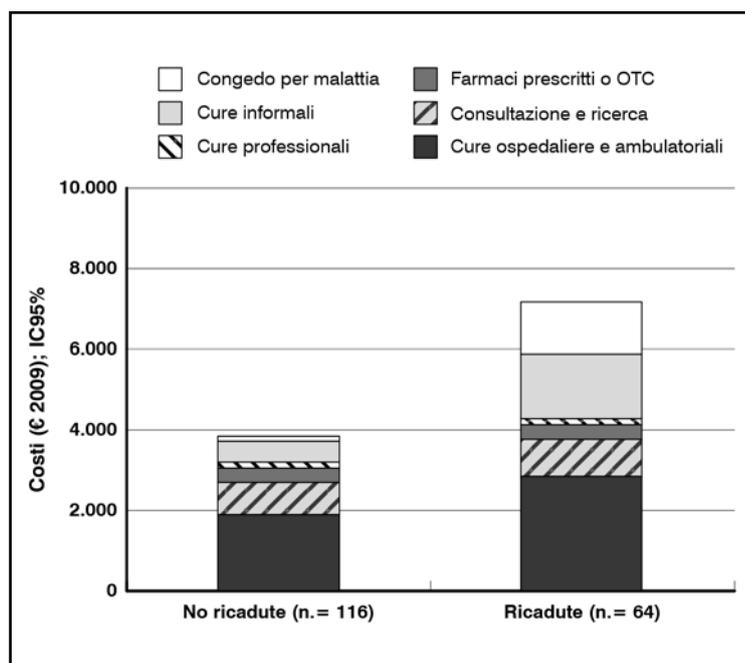


Figura 6. Composizione dei costi in funzione delle ricadute. Modificata da [171]

	SMRR (n. = 186)			SMSP (n. = 18)			SMPP (n. = 11)			Sconosciuto (n. = 36)		
	Media	DS	IC95%	Media	DS	IC95%	Media	DS	IC95%	Media	DS	IC95%
<b>Costi diretti sanitari</b>												
Cure ospedaliere	992	8.879	(247-3.307)	10.640	10.640	(2.581-3.307)	421	1.398	(0-1.685)	0	0	NA
Cure non ospedaliere	1.158	2.236	(891-1.576)	5.572	5.572	(993-27.678)	892	2.037	(353-3.216)	714	1.328	(412-1.262)
Consulti	477	1.100	(354-658)	1.024	1.024	(445-2.594)	813	1.172	(296-1.688)	205	244	(141-312)
Analisi	489	334	(448-543)	510	510	(387-693)	445	385	(267-691)	971	2.800	(478-2.829)
Trattamenti per la SM	19.435	10.178	(18.021-20.993)	19.709	19.709	(13.589-25.113)	9.454	10.410	(5.199-16.619)	15.634	9.573	(12.511-18.666)
Co-mediazione prescritta	207	514	(147-300)	877	877	(522-1.372)	637	906	(271-1.466)	122	302	(52-252)
Farmaci OTC	194	363	(148-254)	223	223	(127-367)	264	376	(130-659)	115	216	(61-213)
Totale	22.952	14.250	(21.315-25.433)	38.555	38.555	(28.415-61.139)	12.926	13.311	(7.116-22.226)	17.761	9.980	(14.691-21.047)
<b>Costi diretti non-sanitari</b>												
Investimenti/modifiche	10	131	(0-48)	1.828	1.828	(531-4.148)	14	31	(7-48)	109	656	(0-547)
Cure professionali	13	150	(2-67)	880	880	(245-2.357)	0	0	NA	0	0	NA
Cure informali	932	3.783	(542-1.733)	5.234	5.234	(2.842-8.658)	5.202	7.935	(2.007-11.241)	562	3.373	(0-2.811)
Totale	955	3.885	(561-1.767)	7.942	7.942	(4.229-12.670)	5.216	7.930	(2.014-11.255)	671	3.418	(109-3.030)
<b>Costi indiretti</b>												
Congedo per malattia	485	2.036	(277-896)	4.130	4.130	(1.636-9.507)	1.907	3.631	(502-5.821)	51	307	(0-256)
Ritiro a causa della SM	326	2.557	(109-1.088)	3.373	3.373	(1.124-8.996)	7.360	10.212	(3.680-14.720)	0	0	NA
Totale	811	3.219	(457-1.438)	7.503	7.503	(3.557-12.676)	9.267	9.305	(4.583-14.787)	51	307	(0-256)
<b>Costi totali</b>	<b>24.718</b>	<b>15.554</b>	<b>(22.913-27.328)</b>	<b>54.000</b>	<b>54.000</b>	<b>(38.710-79.605)</b>	<b>27.409</b>	<b>19.000</b>	<b>(17.826-39.477)</b>	<b>18.483</b>	<b>9.879</b>	<b>(15.432-21.581)</b>

**Tabella XVI.** Composizione dei costi in funzione del tipo di SM [171]

- di un EDSS score da 0,0 a 3,0) e € 63.047 (quando l'EDSS è maggiore o uguale a 7,0);
- un peso per i costi di riabilitazione (ricoveri, prestazioni ambulatoriali e domiciliari) pari circa al 27% dei costi diretti sanitari. Circa la metà del campione (47% dei pazienti) è dovuta ricorrere a cure di riabilitazione. I costi per riabilitazione sono stati fortemente associati alla presenza di recidive e alla severità della malattia.

### **STUDI SUL COSTO (BURDEN) DELLA SCLEROSI MULTIPLA RECIDIVANTE REMITTENTE (SMRR)**

Tra gli studi sopra citati, quello di Karampampa [171] è l'unico che permetta di distin-

guere la spesa per paziente in base alla tipologia di SM (Tabella XVI). In particolare, i costi totali associati a un paziente affetto da SM sono pari a: € 54.000 per la forma secondaria progressiva, € 27.410 per la forma primaria progressiva e € 24.718 per la forma recidivante remittente. I costi totali associati alla SMRR sono poi così suddivisi tra le diverse voci:

- costi diretti sanitari pari a € 22.952 annui per paziente;
- costi diretti non sanitari pari a € 954 annui per paziente;
- costi indiretti pari a € 811 annui per paziente;
- un costo aggiuntivo pari a € 3.300 annui per paziente con SMRR, con o senza relapse, e punteggio EDSS  $\leq$  5,0.



# Valutazione dell'efficacia e sicurezza della tecnologia

## STUDI CLINICI RANDOMIZZATI: VALUTAZIONI DI EFFICACIA E SICUREZZA

L'efficacia e la sicurezza di DMF sono stati inizialmente valutate in studi preclinici su modelli animali e in uno studio di fase II condotto in pazienti adulti affetti da SMRR. Efficacia e sicurezza di DMF nel trattamento

della SMRR sono state poi confermate in due studi clinici di fase III: lo studio Determination of the efficacy and safety of oral fumarate in relapsing-remitting MS (DEFINE) [173] e lo studio Comparator and an oral fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis (CONFIRM) [174] che hanno portato all'approvazione e alla commercializzazione del farmaco nei pazienti affetti da SMRR.

<b>Criteri d'inclusione</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Età 18-55 anni al momento del consenso</li><li>• Diagnosi confermata di SMRR, in base ai criteri di McDonald 1-4<sup>1</sup></li><li>• EDSS basale <math>\geq 0,0</math> e <math>\leq 5,0</math></li><li>• Almeno 1 ricaduta nei 12 mesi precedenti alla randomizzazione</li><li>• RMN cerebrale con segni di lesione diagnostica di SM, o RMN cerebrale captante Gd con segni di lesione, nelle 6 settimane precedenti alla randomizzazione</li><li>• Contraccezione efficace per gli uomini e le donne in età fertile</li><li>• Consenso informato scritto</li></ul>
<b>Criteri di esclusione (storia clinica)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Forme progressive di SM<sup>2</sup></li><li>• Incapacità di eseguire i test T25FW, 9HPT con entrambi gli arti superiori, e il test PASAT 3</li><li>• Incapacità di superare i test di funzionalità visiva</li><li>• Storia di neoplasie maligne</li><li>• Storia di reazioni allergiche o anafilattiche, o d'ipersensibilità da farmaco</li><li>• Storia di parametri di laboratorio alterati, suggestiva di malattia che potrebbe precludere la partecipazione a un trial clinico</li><li>• Storia d'infezione HIV</li><li>• Storia di abuso di alcol o droghe nei 2 anni precedenti alla randomizzazione</li><li>• Insorgenza di una ricaduta da SM nei 50 giorni precedenti alla randomizzazione, o assenza di stabilizzazione del paziente a seguito di una ricaduta precedente alla randomizzazione</li><li>• Positività ai test per virus epatite C o B</li><li>• Valori anomali (fuori range) di almeno uno dei seguenti test nella fase di screening: ALT/SGPT, AST/SGOT o GTT 2 due volte ULN; leucociti <math>&lt; 3.500/\text{mm}^3</math>; eosinofili <math>&gt; 0,7 \times 103/\mu\text{l}</math> o <math>&gt; 0,7</math> giga/l</li><li>• Valori anomali di almeno uno dei seguenti esami delle urine, confermato da un secondo test effettuato dopo 2 settimane: proteinuria (almeno 1+), ematuria o glicosuria di origini sconosciute</li></ul>
<b>Criteri di esclusione (storia di trattamento)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Precedente trattamento con esteri dell'acido fumarico</li><li>• Precedente trattamento con GA</li><li>• Precedente trattamento con irradiazione totale linfoide, cladribina, vaccinazione di cellule -T o di recettori di cellule-T, o altra terapia a base di anticorpi monoclonali, escluso natalizumab</li><li>• Precedente trattamento con mitoxantrone o ciclofosfamide nell'anno precedente alla randomizzazione</li><li>• Precedente trattamento con almeno uno dei seguenti farmaci/procedure, nei 6 mesi precedenti alla randomizzazione: ciclosporina, azatioprina, metotrexato, natalizumab, micofenolato mofetil, immunoglobuline IV, plasmateresi, citafèresi</li><li>• Precedente trattamento con IFN<math>\alpha</math> o IFN<math>\beta</math> nei 3 mesi precedenti alla randomizzazione<sup>3</sup></li><li>• Trattamento con almeno una delle seguenti terapie nei 50 giorni precedenti alla randomizzazione: steroidi, 4-aminopiridine, o terapie simili</li><li>• Trattamento con un altro farmaco in fase di valutazione (approvato o non) nei 6 mesi precedenti alla randomizzazione</li></ul>
<b>Criteri di esclusione (miscellanea)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pazienti di sesso femminile in stato di gravidanza (confermata o presunta) o allattamento durante lo studio</li><li>• Indisponibilità o incapacità di adesione al protocollo di studio, inclusa la presenza di qualunque condizione (fisica, mentale, sociale) che possa compromettere la capacità del paziente di aderire al protocollo</li></ul>

**Tabella XVII.** Studi DEFINE e CONFIRM: criteri di inclusione ed esclusione [173,174]

9HPT = Nine-Hole Peg Test; ALT = alanina-transaminasi; AST = aspartato transaminasi; GTT = gamma-glutamyl-transferasi; HIV = virus dell'immunodeficienza umana; IV = endovena; PASAT 3 = 3 Second Paced Auditory Serial Addition Test; RMN = risonanza magnetica per immagini; SGOT = transaminasi glutammico-ossalacetica; SGPT = transaminasi glutammico-piruvica; T25FW = Timed 25-Foot Walk; ULN = limite superiore di normalità.

<sup>1</sup> Polman et al., 2005 [11]

<sup>2</sup> SM progressiva-primaria, SM progressiva-secondaria, o SM progressiva-remittente

<sup>3</sup> Nello studio DEFINE, i pazienti trattati con GA SC o orale nei 3 mesi precedenti alla randomizzazione sono stati esclusi

## STUDIO DEFINE

Lo studio DEFINE (*Determination of the Efficacy and safety of oral Fumarate IN relapsing-remitting MS*) [173] è uno studio di fase III, randomizzato, multicentrico, condotto in doppio cieco, controllato vs placebo, a dosaggi differenti di DMF, disegnato per determinare l'efficacia e la sicurezza di DMF in pazienti affetti da SMRR. In questo studio sono stati arruolati pazienti con età compresa

tra 18 e 55 anni, con diagnosi confermata di SMRR e punteggio EDSS basale compreso tra 0,0 e 5,0. Per essere inclusi nello studio tutti i pazienti dovevano presentare attività di malattia, definita come la presenza di almeno una ricaduta clinica nei 12 mesi precedenti alla randomizzazione, o la presenza di una lesione captante Gd in una RMN encefalo eseguita nelle 6 settimane precedenti alla randomizzazione. L'elenco completo dei criteri di

Studio DEFINE	Studio CONFIRM
<p><b>Endpoint primari</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proporzione di pazienti con ricaduta a 2 anni<sup>1</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tasso annualizzato di ricaduta a 2 anni</li> </ul>
<p><b>Endpoint secondari</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Numero totale di lesioni T2 iper-intense (nuove o in accrescimento) valutate con RMN cerebrale a 2 anni</li> <li>• Numero totale di lesioni captanti-Gd valutate con RMN cerebrale a 2 anni (analisi su sottogruppo di pz valutabili)</li> <li>• Tasso annualizzato di ricaduta a 2 anni</li> <li>• Progressione di disabilità a 2 anni, valutata con scala EDSS<sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Numero totale di lesioni T2 iper-intense (nuove o in accrescimento) a 2 anni</li> <li>• Numero di nuove lesioni ipo-intense a 2 anni</li> <li>• Proporzione di pazienti con ricaduta a 2 anni<sup>1</sup></li> <li>• Progressione di disabilità a 2 anni, valutata con scala EDSS<sup>2</sup></li> </ul>
<p><b>Endpoint terziari (analisi di rischio-beneficio)</b></p> <p>-</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efficacia relativa di GA e DMF vs placebo</li> </ul>
<p><b>Endpoint terziari (outcome clinici)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tasso annualizzato di ricaduta a 1 anno</li> <li>• Proporzione di pazienti con ricaduta a 1 anno</li> <li>• Numero di ricadute trattate con farmaci steroidei IV</li> <li>• Ricoveri ospedalieri correlati a SM a 1 e 2 anni</li> <li>• Variazione (rispetto al basale) del punteggio dei domini SMFC a 1 e 2 anni</li> <li>• Tempo alla progressione (sostenuta) del deficit cognitivo<sup>3</sup></li> <li>• Funzione visiva<sup>4</sup></li> <li>• Sicurezza e tollerabilità di DMF</li> </ul>	
<p><b>Endpoint terziari (valutazioni con RMN)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Numero di nuove lesioni T1 ipo-intense a 1 e 2 anni</li> <li>• Volume delle lesioni T2 iper-intense a 1 e 2 anni: variazioni assolute e %</li> <li>• Volume delle lesioni captanti-Gd a 1 e 2 anni: variazioni assolute e %</li> <li>• Volume delle lesioni T1 ipo-intense a 1 e 2 anni: variazioni assolute e %</li> <li>• Numero di lesioni T2 (nuove o in accrescimento) a 1 anno</li> <li>• Numero di lesioni captanti-Gd a 1 anno</li> <li>• Proporzione di lesioni captanti-Gd convertite a lesioni T1 ipo-intense a 2 anni</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Numero di lesioni captanti-Gd a 1 e 2 anni</li> <li>• Atrofia cerebrale a 2 anni (PBVC): variazione % dalla settimana 24</li> <li>• MTR dell'intera massa cerebrale, variazione % a 1 e 2 anni, rispetto al basale</li> </ul>
<p><b>Endpoint terziari (outcome riportati dai pazienti)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Valutazione dello stato globale di salute, misurato con VAS</li> <li>• SF-36<sup>5</sup>: variazioni rispetto al basale</li> <li>• EQ-5D: variazioni rispetto al basale</li> </ul>	

**Tabella XVIII. Studi DEFINE e CONFIRM: endpoint [173,174]**

EQ-5D = EuroQol-5D; Gd = gadolinio; IV = endovena; MTR = rapporto di trasferimento della magnetizzazione; PASAT 3 = 3 Second Paced Auditory Serial Addition Test; PBVC = variazione percentuale del volume cerebrale; SF-36 = SF-36® Health Survey; SMFC = Multiple Sclerosis Functional Composite; VAS = scala analogico-visuale

<sup>1</sup> La ricaduta è definita come insorgenza di sintomi neurologici (nuovi o ricorrenti), non associati a febbre o infezione, della durata di almeno 24 ore, accompagnati da altri segni neurologici all'esame clinico obiettivo

<sup>2</sup> La progressione della disabilità è definita come aumento di almeno 1,0 punto EDSS, rispetto al basale e sostenuto per 12 settimane, nei pazienti con EDSS  $\geq$  1,0, e di almeno 1,5 punti EDSS, rispetto al basale e sostenuto per 12 settimane, nei pazienti con EDSS  $\geq$  1,5

<sup>3</sup> Peggioramento di 0,5 deviazioni standard nel PASAT 3, confermato dopo 12 settimane

<sup>4</sup> Il test di funzione visiva è stato condotto usando le tavole di Sloan a basso contrasto

<sup>5</sup> Versione 1,0

inclusione ed esclusione previsti nello studio è riportato nella Tabella XVII.

I pazienti arruolati nello studio sono stati randomizzati, secondo un rapporto 1:1:1, a ricevere DMF al dosaggio di 240 mg bid, tid, o a ricevere placebo. La durata del follow-up è stata di 96 settimane. In un sottogruppo di pazienti sono stati inoltre condotti studi di RMN encefalo con Gd (coorte RMN).

L'endpoint primario di efficacia è stato la proporzione dei pazienti con almeno una ricaduta di malattia nei due anni dello studio. La ricaduta è stata definita come insorgenza di sintomi neurologici (nuovi o ricorrenti), della durata di almeno 24 ore, non associati a febbre o infezione, accompagnati da segni neurologici all'esame clinico obiettivo. L'evoluzione graduale di segni neurologici, nuovi o ricorrenti, nell'ambito di mesi, è stata definita come progressione, e non come ricaduta acuta. La conferma delle sospette ricadute di SM è stata condotta in cieco dall'*Independent Neurology Evaluation Committee* (INEC).

Sono stati inoltre valutati una serie di endpoint secondari sia clinici che neuroradiologici (Tabella XVIII).

- Endpoint clinici: tasso annualizzato di ricaduta a 2 anni di follow-up (ARR) e proporzione di pazienti con progressione sostenuta della disabilità. La progressione della disabilità è stata definita come un aumento sostenuto e confermato di almeno un punto di EDSS, rispetto al basale nei pazienti con EDSS  $\geq 1,0$ , e di almeno 1,5 punti EDSS, nei pazienti con EDSS  $\geq 1,5$ .
- Endpoint neuroradiologici: numero di nuove lesioni (o ingrandimento di lesioni preesistenti) iperintense nelle sequenze pesate in T2 dopo due anni di follow-up; numero di lesioni captanti Gd a due anni di follow-up.

## Risultati

In totale sono stati randomizzati 1.237 pazienti e 1.234 sono stati inclusi nell'analisi *Intention To Treat* (ITT). Le caratteristiche demografiche e cliniche sono risultate sostanzialmente simili nei tre gruppi di trattamento. La Tabella XIX mostra le caratteristiche della popolazione al basale, che sono risultate sovrapponibili nei tre gruppi.

Anche la proporzione di pazienti che ha prematuramente abbandonato lo studio è stata sostanzialmente sovrapponibile nei tre bracci. La proporzione di pazienti che è passata ad un farmaco alternativo per la SM è risultata maggiore nel gruppo placebo (13%) rispetto ad i pazienti trattati con DMF (6% nel gruppo bid e 5% nel gruppo tid).

Caratteristica	Placebo (n. = 408)	DMF bid (n. = 410)	DMF tid (n. = 416)
Età, anni $\pm$ DS	38,5 $\pm$ 9,1	38,1 $\pm$ 9,1	38,8 $\pm$ 8,8
Sesso femminile, n. (%)	306 (75)	296 (72)	306 (74)
Peso, kg $\pm$ DS	71,1 $\pm$ 17,0	70,7 $\pm$ 18,5	71,3 $\pm$ 16,9
Etnia, n. (%)			
• Caucasica	318 (78)	321 (79)	330 (79)
• Asiatica	42 (10)	38 (9)	36 (9)
• Nera	8 (2)	8 (2)	10 (2)
• Altra o sconosciuta	40 (10)	43 (10)	40 (10)
Utilizzo precedente di farmaci approvati per SM, n. (%)	172 (42)	162 (40)	168 (40)
Tempo alla diagnosi, anni $\pm$ DS	5,8 $\pm$ 5,8	5,6 $\pm$ 5,4	5,1 $\pm$ 5,3
Ricadute nei 12 mesi precedenti, n. $\pm$ DS	1,3 $\pm$ 0,7	1,3 $\pm$ 0,7	1,3 $\pm$ 0,6
Punteggio EDSS al basale (%)			
• 0,0	21 (5)	29 (7)	24 (6)
• 1,0 o 1,5	105 (26)	109 (27)	104 (25)
• 2,0 o 2,5	112 (27)	116 (28)	146 (36)
• 3,0 o 3,5	97 (24)	82 (20)	85 (20)
• 4,0 o 4,5	56 (14)	56 (14)	42 (10)
• 5,0	16 (4)	16 (4)	14 (3)
Punteggio EDSS medio $\pm$ DS	2,48 $\pm$ 1,24	2,40 $\pm$ 1,29	2,36 $\pm$ 1,19
Risultati delle indagini di risonanza			
• Lesioni T1 pesate captanti Gd, n. $\pm$ DS	1,6 $\pm$ 3,4	1,2 $\pm$ 3,3	1,2 $\pm$ 4,1
• Lesioni T2 pesate iper-intense			
Numero medio $\pm$ DS	49,2 $\pm$ 38,6	47,6 $\pm$ 34,7	55,8 $\pm$ 44,3
• < 9, n.	12	9	14
• $\geq 9$ , n.	168	167	170

Tabella XIX. Studio DEFINE: caratteristiche dei pazienti al basale [173]

Risultati	DMF 240 mg bid (n. = 410)	DMF 240 mg tid (n. = 416)	Placebo (n. = 408)
<b>Pazienti con ricaduta a 2 anni<sup>1</sup></b>			
Numero (%) di pazienti con ricaduta	98 (24)	95 (23)	171 (42)
Proporzione stimata di pazienti con ricaduta a 96 settimane (2 anni) <sup>2</sup>	0,27	0,26	0,46
Hazard ratio, trattamento vs placebo (IC95%) <sup>2</sup>	0,51 (0,40-0,66)	0,50 (0,39-0,65)	-
p vs placebo	< 0,0001	< 0,0001	-
<b>% di riduzione del rischio relativo vs placebo (p)</b>			
A 1 anno <sup>3</sup>	51 (p < 0,0001)	46 (p < 0,0001)	-
A 2 anni <sup>1</sup>	49 (p < 0,0001)	50 (p < 0,0001)	-

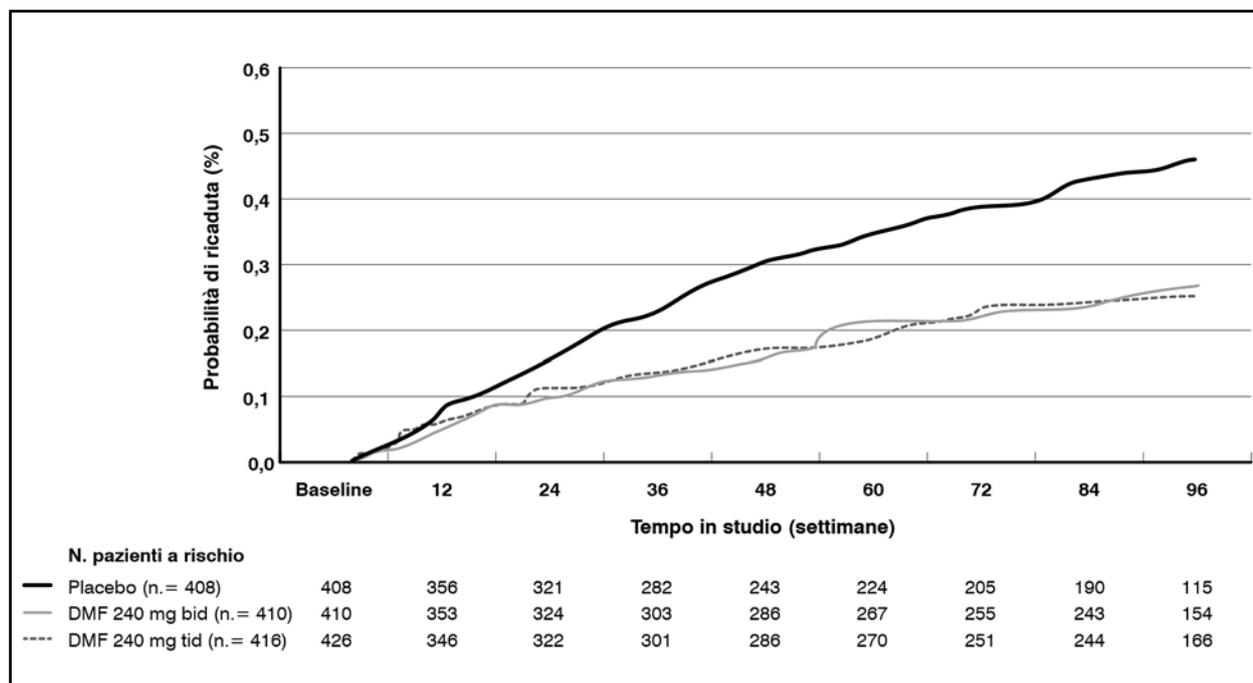
Tabella XX. Studio DEFINE: proporzione di pazienti con ricaduta a 2 anni e riduzione del rischio relativo di ricaduta a 1 e 2 anni (popolazione intent-to-treat) [173]

Nota: la proporzione dei pazienti con ricaduta è stata valutata impiegando il modello di Cox a rischi proporzionali, aggiustando per: punteggio EDSS ( $\leq 2,0$  vs  $> 2,0$ ), età del paziente al basale ( $< 40$  anni vs  $\geq 40$  anni), regione di provenienza, e numero di ricadute nell'anno precedente all'arruolamento. La popolazione *Intention-To-Treat* (ITT) è costituita da tutti i pazienti randomizzati che hanno ricevuto almeno una dose del trattamento in studio. Sono state conteggiate nell'analisi esclusivamente le ricadute considerate tali dal *Neurology Evaluation Committee*

<sup>1</sup> Endpoint primario per lo studio DEFINE, endpoint secondario per lo studio CONFIRM

<sup>2</sup> Basato su analisi Kaplan-Meier (metodo del prodotto limite), a 96 settimane

<sup>3</sup> Endpoint terziario per entrambi gli studi DEFINE e CONFIRM

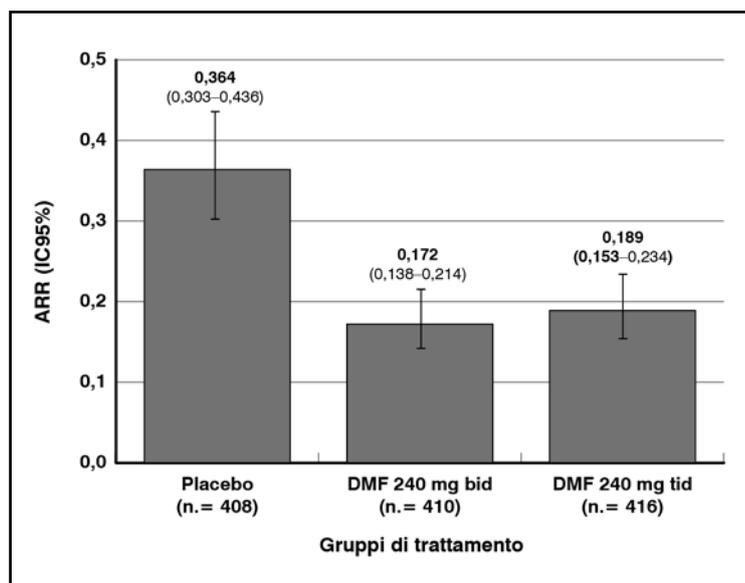


**Figura 7.** Studio DEFINE: tempo alla comparsa della prima ricaduta (popolazione Intent-To-Treat). Modificata da [173]

Nota: Sono state conteggiate nell'analisi esclusivamente le ricadute considerate tali dal Neurology Evaluation Committee. I pazienti liberi da ricaduta prima dello switch terapeutico a un trattamento alternativo della SM o dell'eventuale abbandono dello studio, sono stati censurati al momento dello switch o dell'abbandono. La popolazione Intent-To-Treat (ITT) è costituita da tutti i pazienti randomizzati che hanno ricevuto almeno una dose del trattamento in studio

**Endpoint clinici**

La proporzione di pazienti con almeno una ricaduta di malattia nei due anni di follow-up è risultata significativamente inferiore nei pazienti trattati con DMF ad entrambi i dosaggi rispetto ai pazienti assegnati al gruppo placebo.



**Figura 8.** Studio DEFINE: tassi annualizzati di ricaduta (ARR) a 2 anni, popolazione Intent-To-Treat (ITT). Modificata da [173]

Nota: sono state conteggiate nell'analisi esclusivamente le ricadute considerate tali dal Neurology Evaluation Committee. Gli ARR sono stati calcolati impiegando un modello di regressione binomiale negativa, aggiustando per: punteggio EDSS ( $\leq 2,0$  vs  $> 2,0$ ), età del paziente al basale ( $< 40$  anni vs  $\geq 40$  anni), regione di provenienza, e numero di ricadute nell'anno precedente all'arruolamento. I rapporti di ARR (IC95%) e i corrispondenti valori di p, riportati in figura, sono relativi al confronto vs placebo. La popolazione Intent-To-Treat (ITT) è costituita da tutti i pazienti randomizzati che hanno ricevuto almeno una dose del trattamento in studio.

bo. In particolare l'analisi Kaplan-Meier ha stimato una proporzione di pazienti con ricaduta, a 2 anni, del 27% nel gruppo DMF bid e del 26% nel gruppo DMF tid, rispetto al 46% del gruppo trattato con placebo (Tabella XX). Il trattamento con DMF ha portato quindi ad una riduzione relativa del rischio di ricadute rispetto al placebo del 49% ( $p < 0,0001$ ) per la somministrazione bid e del 50% ( $p < 0,0001$ ) per la somministrazione tid. Un simile effetto di riduzione del rischio di ricaduta è stato osservato già dopo un anno di follow-up. Inoltre entrambi i dosaggi di DMF hanno portato ad un aumento del tempo alla prima ricaduta rispetto a placebo (Figura 7).

Il trattamento con DMF ad entrambi i dosaggi ha inoltre portato ad una significativa riduzione dell'ARR a 2 anni di follow-up. L'entità della riduzione è stata rispettivamente del 53% per il dosaggio bid e del 48% per il dosaggio tid, ( $p < 0,0010$ ; Figura 8). L'effetto del trattamento rispetto a placebo era risultato statisticamente significativo già a 6 mesi e ad un anno di follow-up (Tabella XXI).

In generale l'efficacia del farmaco, sia in termini di riduzione della proporzione di pazienti con ricaduta di malattia che in termini di riduzione dell'ARR, è osservabile già ad un anno di follow-up e si mantiene poi per tutta la durata dello studio.

Nei diversi gruppi di trattamento la proporzione di pazienti con progressione di disabilità confermata a tre mesi è stata del 27%, del 16% e del 18% rispettivamente nel gruppo

	DMF 240 mg bid (n. = 410)	DMF 240 mg tid (n. = 416)	Placebo (n. = 408)
<b>ARR a 2 anni<sup>1</sup></b>			
Totale ricadute (n.)	128	140	246
ARR aggiustato (IC95%) <sup>2</sup>	0,172 (0,138-0,214)	0,189 (0,153-0,234)	0,364 (0,303-0,436)
Rapporto ARR vs placebo (IC95%) <sup>2</sup>	0,473 (0,365-0,613)	0,521 (0,404-0,670)	-
p (vs placebo)	< 0,0001	< 0,0001	-
<b>% di riduzione dell'ARR vs placebo (p)</b>			
Al sesto mese	43 (p = 0,0027)	32 (p = 0,0340)	-
Al primo anno <sup>3</sup>	50 (p < 0,0001)	44 (p = 0,0002)	-
Al secondo anno	52 (p < 0,0001)	49 (p = 0,0001)	-
A 2 anni <sup>1</sup>	53 (p < 0,0001)	48 (p < 0,0001)	-

**Tabella XXI.** Studio DEFINE: tassi annualizzati di ricaduta (ARR) a 2 anni e riduzioni dei tassi annualizzati di ricaduta al sesto mese, primo anno, e secondo anno (popolazione intent-to-treat) [173]

Note: La popolazione Intent-To-Treat (ITT) è costituita da tutti i pazienti randomizzati che hanno ricevuto almeno una dose del trattamento in studio. Sono state conteggiate nell'analisi esclusivamente le ricadute considerate tali dal Neurology Evaluation Committee

<sup>1</sup> Endpoint primario per lo studio CONFIRM, endpoint secondario per lo studio DEFINE

<sup>2</sup> Basato su modello di regressione binomiale negativa, aggiustato per: punteggio EDSS ( $\leq 2,0$  vs  $> 2,0$ ), età del paziente al basale ( $< 40$  anni vs  $\geq 40$  anni), regione di provenienza, e numero di ricadute nell'anno precedente all'arruolamento

<sup>3</sup> Endpoint terziario per entrambi gli studi DEFINE e CONFIRM

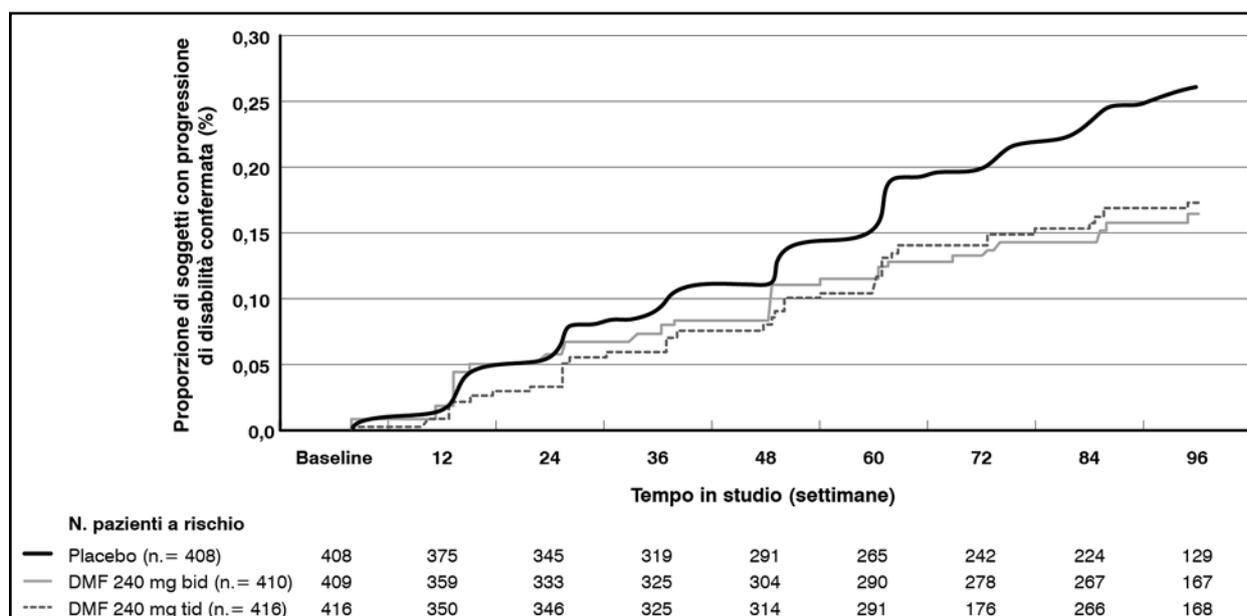
	DMF 240 mg bid (n. = 410)	DMF 240 mg tid (n. = 416)	Placebo (n. = 408)
Pazienti in progressione, n. (%)	57 (14)	62 (15)	89 (22)
Proporzione stimata di pazienti in progressione a 2 anni <sup>1</sup>	0,164	0,177	0,271
Hazard ratio (IC95%), trattamento vs placebo <sup>2</sup>	0,620 (0,440-0,870)	0,660 (0,480-0,920)	-
% di riduzione del rischio di progressione di disabilità a 2 anni (confermata a 12 settimane) vs placebo	38	34	-
p vs placebo <sup>2</sup>	0,0050	0,0128	-

**Tabella XXII.** Studio DEFINE: progressione di disabilità a 2 anni confermata a 12 settimane, popolazione Intent-To-Treat [173]

Nota: La popolazione Intent-To-Treat (ITT) è costituita da tutti i pazienti randomizzati che hanno ricevuto almeno una dose del trattamento in studio. La progressione della disabilità è stata definita come aumento di almeno 1,0 punto EDSS, mantenuto per almeno 12 settimane, rispetto a un EDSS basale  $\geq 1,0$ , o come aumento di almeno 1,5 punti EDSS, mantenuto per almeno 12 settimane, rispetto a un EDSS basale = 0,0. I pazienti sono stati censurati in caso di switch a un trattamento alternativo della SM o di abbandono dello studio, se liberi da progressione al momento dello switch o dell'abbandono. I pazienti con EDSS basale pari a 0,0 sono stati inclusi nell'analisi.

<sup>1</sup> Stima della proporzione dei pazienti con progressione basata su analisi Kaplan-Meier (metodo del prodotto limite), a 96 settimane

<sup>2</sup> Analisi basata sul modello di Cox a rischi proporzionali, aggiustando per: punteggio EDSS ( $\leq 2,0$  vs  $> 2,0$ ) al basale, età del paziente al basale ( $< 40$  anni vs  $\geq 40$  anni), regione di provenienza



**Figura 9.** Studio DEFINE: tempo alla progressione della disabilità confermata a 12 settimane (popolazione Intent-To-Treat). Modificata da [173]

Nota: la popolazione Intent-To-Treat (ITT) è costituita da tutti i pazienti randomizzati che hanno ricevuto almeno una dose del trattamento in studio. La progressione della disabilità è stata definita come aumento di almeno 1,0 punto EDSS, mantenuto per almeno 12 settimane, rispetto a un EDSS basale  $\geq 1,0$ , o come aumento di almeno 1,5 punti EDSS, mantenuto per almeno 12 settimane, rispetto a un EDSS basale = 0,0

	DMF 240 mg bid (n. = 176)	DMF 240 mg tid (n. = 184)	Placebo (n. = 180)
<b>Numero di nuove lesioni T2 (nuove o in accrescimento) a 2 anni<sup>1</sup></b>			
Numero medio (DS) di lesioni	3,20 (7,61)	4,90 (11,50)	16,50 (23,40)
Rapporto medio aggiustato di lesioni vs placebo (IC95%) <sup>2</sup>	0,15 (0,10-0,23)	0,26 (0,17-0,38)	-
p	< 0,0001	< 0,0001	-
<b>% di riduzione del numero di lesioni T2 vs placebo (p)</b>			
Al sesto mese	80 (p = 0,0001)	69 (p = 0,0001)	-
Al primo anno <sup>3</sup>	84 (p = 0,0001)	75 (p = 0,0001)	-
Al secondo anno	87 (p = 0,0010)	76 (p = 0,0001)	-
A 2 anni <sup>1</sup>	85 (p < 0,0001)	74 (p < 0,0001)	-

**Tabella XXIII.** Studio DEFINE: numero di lesioni T2 iper-intense (nuove o in accrescimento) a 2 anni e riduzione del numero di lesioni T2 al sesto mese, primo anno e secondo anno, coorte RMN [173]

Nota: la coorte RMN è costituita dai pazienti Intent-To-Treat che hanno acconsentito a sottoporsi alla valutazione radiologica, per cui erano disponibili i dati di RMN

<sup>1</sup> Endpoint secondario in entrambi gli studi DEFINE e CONFIRM

<sup>2</sup> Il numero di lesioni T2 iper-intense (nuove o in accrescimento) è stato valutato impiegando un modello di regressione binomiale negativa, aggiustando per la regione di provenienza e il volume di lesioni T2 al basale.

<sup>3</sup> Endpoint terziario in entrambi gli studi DEFINE e CONFIRM

	DMF 240 mg bid (n. = 176)	DMF 240 mg tid (n. = 184)	Placebo (n. = 180)
<b>Numero di lesioni captanti-Gd a 2 anni<sup>1</sup></b>			
Numero medio di lesioni (DS)	0,10 (0,63)	0,50 (1,73)	1,80 (4,15)
Odds ratio vs placebo (IC95%)	0,10 (0,05-0,22)	0,27 (0,15-0,46)	-
p	< 0,0001	< 0,0001	-
<b>% di riduzione (p) del rischio (odds) di sviluppo di lesioni captanti-Gd, vs placebo</b>			
Al sesto mese	94 (p < 0,0001)	81 (p < 0,0001)	-
Al primo anno <sup>2</sup>	92 (p < 0,0001)	87 (p < 0,0001)	-
A 2 anni <sup>1</sup>	90 (p < 0,0001)	73 (p < 0,0001)	-

**Tabella XXIV.** Studio DEFINE: numero di lesioni Gd+ a 2 anni e riduzione del rischio di sviluppo di lesioni Gd+ al sesto mese, primo anno e secondo anno, coorte RMN [173]

Nota: la coorte RMN è costituita dai pazienti Intent-To-Treat che hanno acconsentito a sottoporsi alla valutazione radiologica, per cui erano disponibili i dati di RMN. Il numero di lesioni captanti-Gd è stato valutato impiegando un modello di regressione logistica ordinale, aggiustando per la regione di provenienza e il volume di lesioni T2 al basale.

<sup>1</sup> Endpoint secondario nello studio DEFINE; endpoint terziario nello studio CONFIRM

<sup>2</sup> Endpoint terziario in entrambi gli studi DEFINE e CONFIRM

Risultati	DMF 240 mg bid (n. = 176)	DMF 240 mg tid (n. = 184)	Placebo (n. = 180)
<b>Numero di nuove lesioni T1 ipo-intense a 2 anni<sup>1</sup></b>			
Numero medio di lesioni (DS)	2,00 (4,13)	2,50 (4,82)	5,70 (8,32)
Rapporto medio di lesioni vs placebo (IC95%) <sup>2</sup>	0,28 (0,20-0,39)	0,37 (0,26-0,52)	-
p vs placebo	< 0,0001	< 0,0001	-
<b>% di riduzione (p) di sviluppo di nuove lesioni T1 ipo-intense vs placebo</b>			
Al sesto mese	58 (p < 0,0001)	48 (p = 0,0005)	-
Al primo anno <sup>2</sup>	69 (p < 0,0001)	61 (p < 0,0001)	-
Al secondo anno	79 (p < 0,0001)	69 (p < 0,0001)	-
A 2 anni <sup>1</sup>	72 (p < 0,0001)	63 (p < 0,0001)	-

**Tabella XXV.** Studio DEFINE: numero di nuove lesioni T1 ipo-intense a 2 anni e riduzione del rischio di sviluppo di nuove lesioni al sesto mese, primo anno e secondo anno, coorte RMN [173]

Nota: la coorte RMN è costituita dai pazienti Intent-To-Treat che hanno acconsentito a sottoporsi alla valutazione radiologica, per cui erano disponibili i dati di RMN. Il numero di lesioni T1 ipo-intense nella popolazione Intent-To-Treat è stato analizzato impiegando un modello di regressione binomiale negativa, aggiustando per regione d'appartenenza e volume delle lesioni T1 ipo-intense al basale.

<sup>1</sup> Endpoint secondario nello studio CONFIRM; endpoint terziario nello studio DEFINE

<sup>2</sup> Endpoint terziario in entrambi gli studi DEFINE e CONFIRM

	DMF 240 mg bid (n. = 176)	DMF 240 mg tid (n. = 184)	Placebo (n. = 180)
<b>Variatione percentuale dal mese 6 all'anno 2<sup>1</sup></b>			
Pazienti (n.)	151	152	163
Variatione mediana (min, max) dal mese 6 all'anno 2	-0,460 (-4,350; 3,910)	-0,550 (-4,320; 1,650)	-0,660 (-4,620; 2,220)
p vs placebo <sup>2</sup>	0,0214	0,2478	-
<b>Variatione percentuale dal basale all'anno 2</b>			
Pazienti (n.)	151	152	163
Variatione mediana (min, max) dal basale all'anno 2	-0,640 (-5,800; 3,960)	-0,770 (-5,760; 2,200)	-0,810 (-6,160; 2,960)
p vs placebo <sup>2</sup>	0,0449	0,6398	-

**Tabella XXVI.** Studio DEFINE: volume cerebrale totale; variazioni percentuali tra il sesto mese ed il secondo anno coorte RMN [173]

Nota: la coorte RMN è costituita dai pazienti Intent-To-Treat che hanno acconsentito a sottoporsi alla valutazione radiologica, per cui erano disponibili i dati di RMN.

<sup>1</sup> Analisi pre-specificata

<sup>2</sup> Il valore di p relativo al confronto fra trattamento attivo e placebo è stato calcolato impiegando l'ANCOVA (analisi della covarianza) su dati ordinati, aggiustando per regione d'appartenenza e il volume cerebrale normalizzato alla settimana 24 (dopo 6 mesi di follow-up)

di pazienti trattati con placebo, DMF bid e DMF tid, rispettivamente (Tabella XXII). Il trattamento con DMF ha quindi portato ad una riduzione relativa del rischio di sviluppare una progressione della disabilità a 2 anni di follow-up del 38% per il gruppo trattato con DMF bid ( $p = 0,0050$ ) e del 34% per il gruppo trattato con DMF tid ( $p = 0,0128$ ) (Figura 9).

### Endpoint neuroradiologici

Dei 1.234 pazienti arruolati nell'analisi ITT, 540 hanno effettuato la risonanza magnetica. Le caratteristiche cliniche e demografiche di questi pazienti nei tre gruppi di trattamento erano sostanzialmente sovrapponibili e comparabili anche con le caratteristiche dell'intera popolazione dello studio principale.

Il trattamento con DMF ad entrambi i dosaggi ha significativamente ridotto, rispetto al placebo, sia il numero di nuove lesioni nelle sequenze pesate in T2 che il numero di lesioni captanti il Gd. In particolare, a due anni di osservazione, il numero di nuove lesioni in T2 nei pazienti trattati con DMF bid è risultato ridotto rispetto a placebo dell'85% nei pazienti che ricevevano la somministrazione due volte al giorno, e del 74% nei pazienti che ricevevano la somministrazione tre volte al giorno (Tabella XXIII).

Il medesimo risultato è stato osservato sulla riduzione del numero di lesioni captanti il Gd: a due anni di osservazione il 93% dei pazienti nel gruppo trattato con DMF bid e l'86% nel gruppo trattato con DMF tid non ha presentato lesioni captanti il Gd rispetto al 62% dei pazienti nel gruppo placebo. In generale quindi il trattamento ha portato ad una riduzione del rischio di sviluppare lesioni captanti il Gd a due anni di trattamento del 90% nel gruppo DMF bid e del 73% nel gruppo DMF tid ( $p < 0,0001$ ; Tabella XXIV).

L'effetto del farmaco sull'attività neuroradiologica di malattia era già evidente a sei mesi e a un anno di trattamento. Il trattamento ha inoltre portato ad una riduzione del numero di lesioni ipo-intense in T1 (cosiddetti *black-holes*) rispetto al placebo del 72% e del 63% rispettivamente per i pazienti nel gruppo bid e tid (Tabella XXV). L'efficacia del farmaco sui parametri di risonanza magnetica era già statisticamente significativa a sei mesi e ad un anno di follow-up (Tabella XXIII e Tabella XXIV).

La riduzione del numero di nuove lesioni si riflette anche in una riduzione del volume globale del carico lesionale misurato come volume totale delle lesioni in T2, come volume totale delle lesioni captanti il Gd e come volume totale delle lesioni ipo-intense in T1. Il trattamento ha inoltre attenuato l'atrofia cerebrale misurata come perdita di volume cerebrale misurata tra la RMN encefalo basale ed a due anni (Tabella XXVI). La riduzione è stata del 21% rispetto al placebo per il gruppo bid ( $p = 0,0449$ ) e solo del 5% per il gruppo tid ( $p = 0,6398$ ).

### Analisi per sottogruppi

Nello studio DEFINE sono state condotte delle analisi per valutare gli endpoint, sia primari che secondari, in sottogruppi di pazienti con diverse caratteristiche cliniche e demografiche. I sottogruppi sono stati definiti a priori prima dell'inizio dello studio e sono stati definiti in base a differenze demografiche, in particolare sesso ed età (maggiore o minore di 40 anni), ed in base alle caratteristiche basali della malattia: numero di ricadute nell'anno precedente l'inclusione ( $\leq 1$  oppure  $> 1$ ), pazienti naïve al trattamento o precedentemente trattati con altri farmaci DMT, gravità della malattia misurata con l'EDSS e caratteristiche neuroradiologiche.

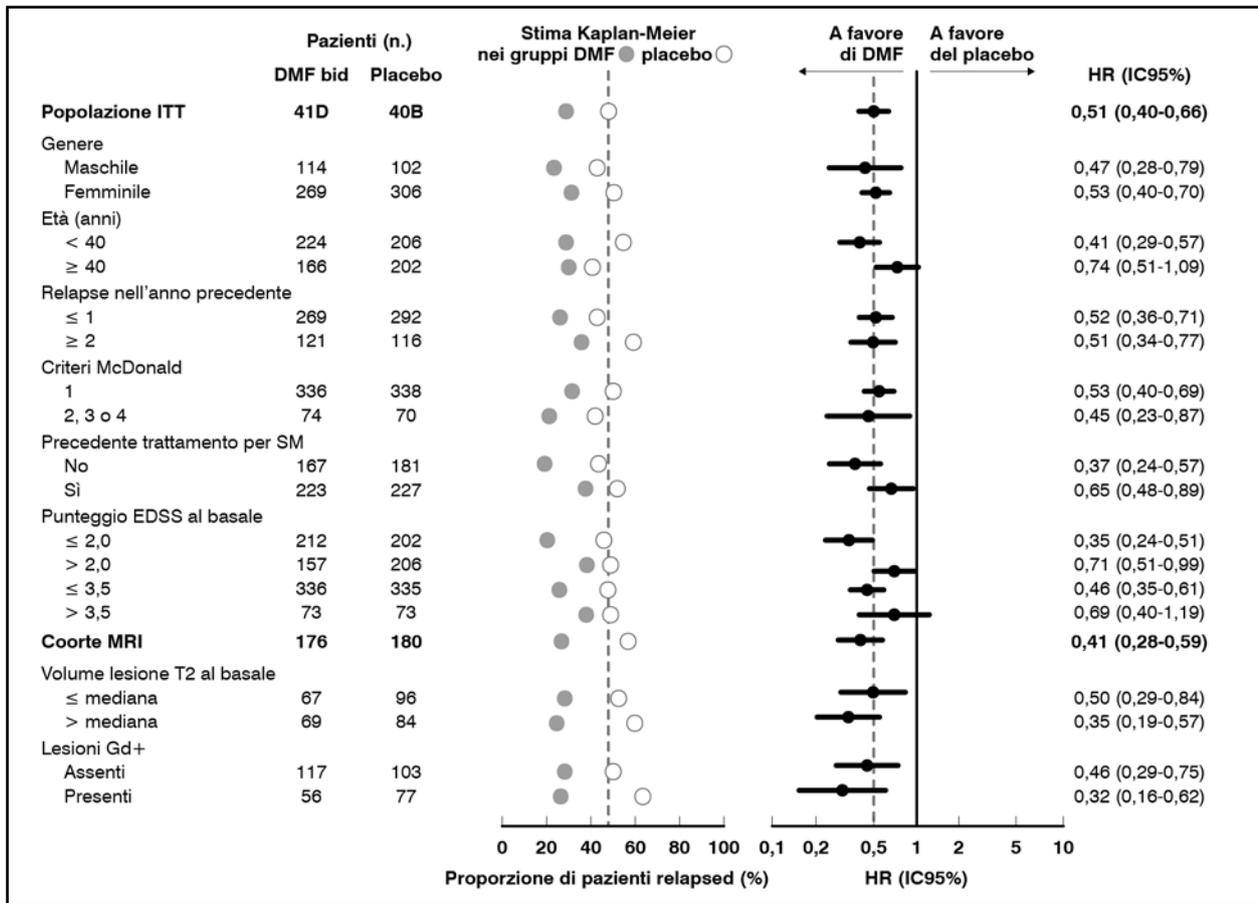


Figura 10. Studio DEFINE, proporzione di pazienti con relapse a 2 anni: analisi per sottogruppi. Modificato da [173]

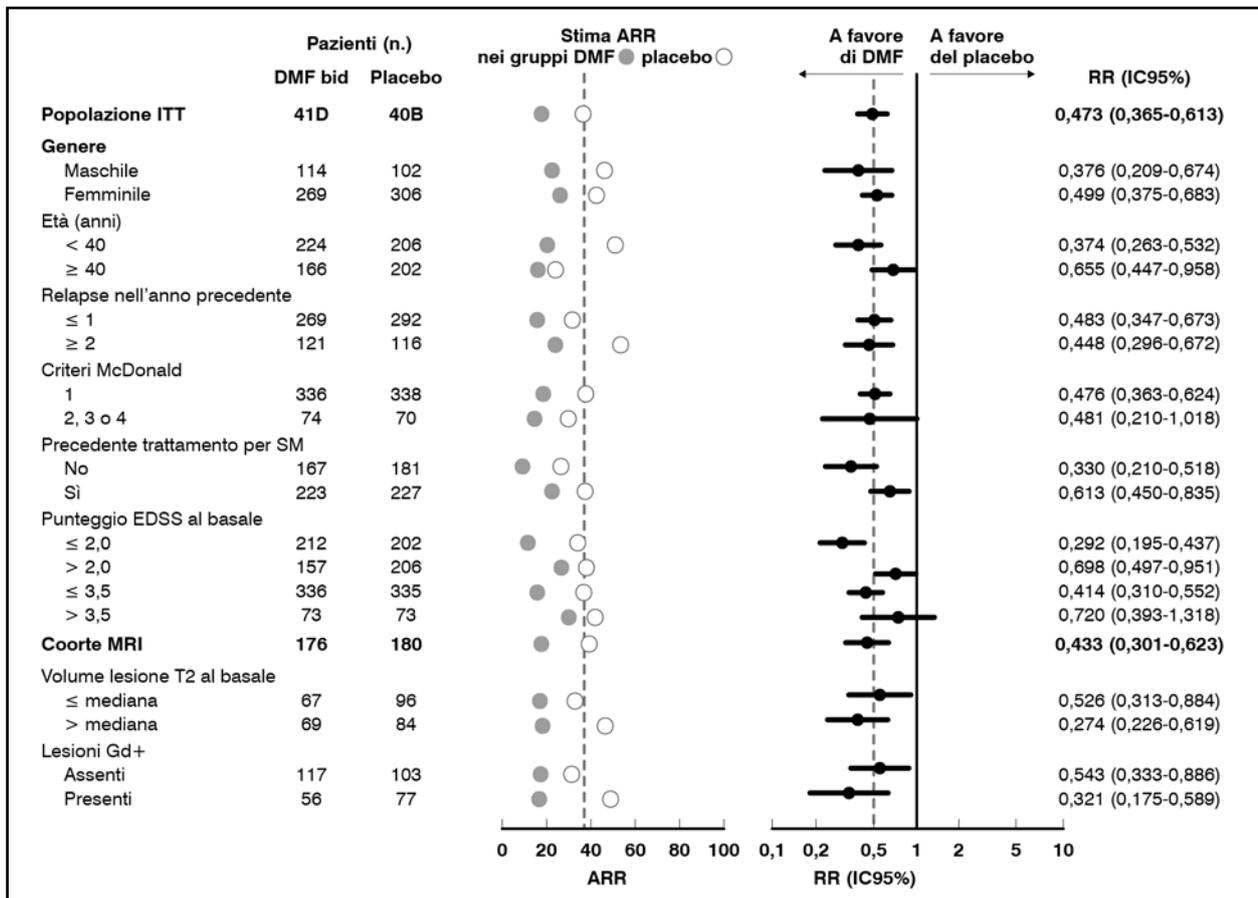
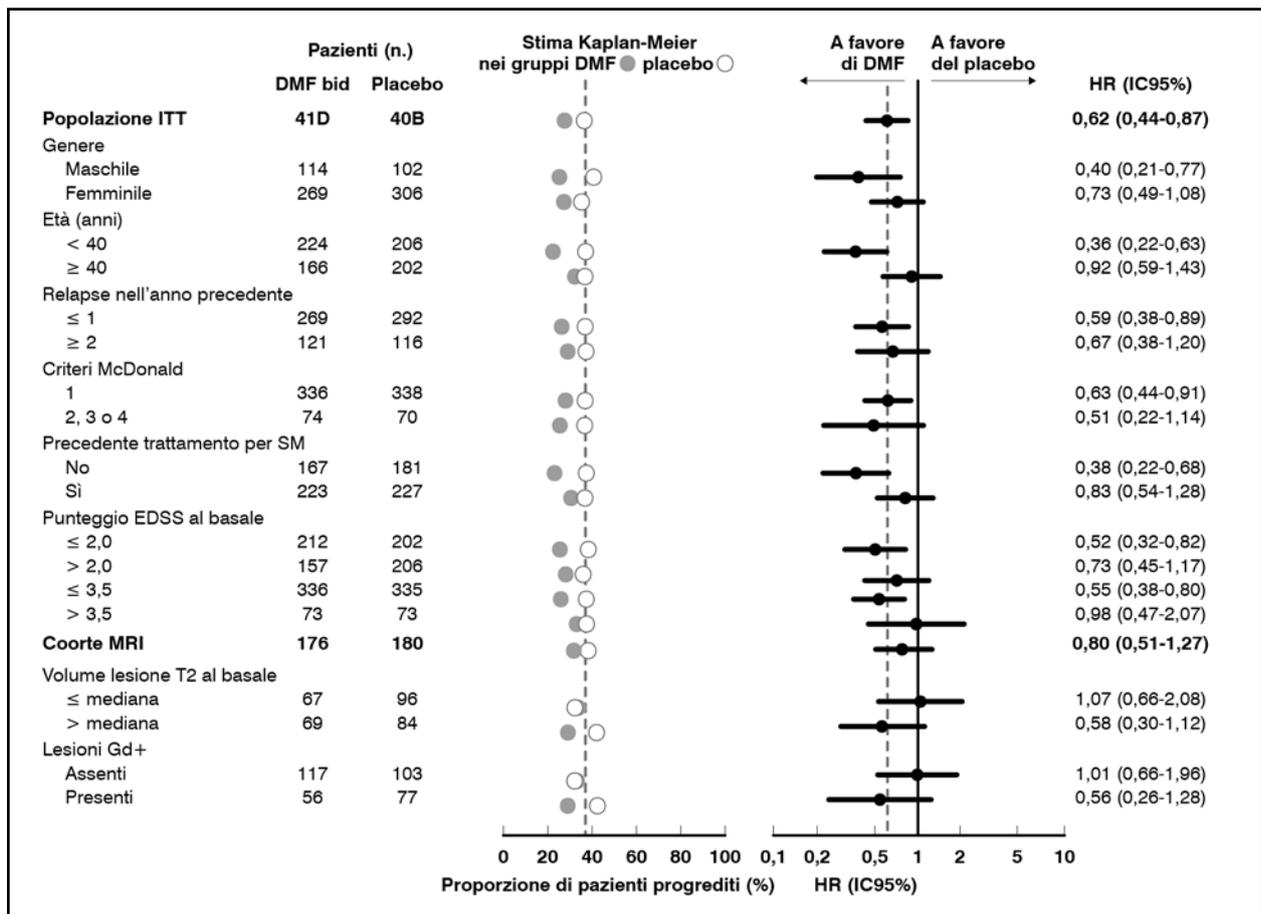


Figura 11. Studio DEFINE, tasso annualizzato di ricadute: analisi per sottogruppi. Modificato da [173]



**Figura 12.** Studio DEFINE, proporzione di pazienti con disabilità confermata a 2 anni: analisi per sottogruppi. Modificato da [173]

In generale il trattamento con DMF ad entrambi i dosaggi si è dimostrato efficace rispetto al placebo nel ridurre la proporzione di pazienti con ricaduta di malattia (endpoint primario) (Figura 10) e nel ridurre l'ARR in tutti i sottogruppi analizzati (Figura 11). Tuttavia da questa analisi emerge che il farmaco ha un effetto più evidente nei pazienti con età più giovane, con valori di disabilità all'inclusione più bassi e naïve al trattamento. Per quanto riguarda la progressione della disabilità confermata, l'effetto è molto blando e non raggiunge la significatività statistica nei pazienti con età avanzata, con valori più ele-

vati di disabilità e senza lesioni captanti il Gd (Figura 12). Questi risultati vanno interpretati con cautela a causa della scarsa numerosità di alcuni sottogruppi analizzati.

### Sicurezza

Sulla base dei risultati dello studio DEFINE, è possibile affermare che DMF è un farmaco sicuro e ben tollerato nei pazienti affetti da SMRR. L'incidenza complessiva di eventi avversi con entrambi i dosaggi di DMF è stata simile a quella del gruppo placebo (Tabella XXVII) e nella maggior parte dei casi questi sono stati di entità lieve o moderata.

	Pazienti, n. (%)			
	DMF 240 mg bid (n. = 410)	DMF 240 mg tid (n. = 416)	Totale DMF (n. = 826)	Placebo (n. = 408)
Qualunque AE	395 (96)	396 (95)	791 (96)	387 (95)
AE seri	74 (18)	65 (16)	139 (17)	86 (21)
AE severi	67 (16)	71 (17)	138 (17)	71 (17)
AE correlati al trattamento <sup>1</sup>	299 (73)	304 (73)	603 (73)	202 (50)
Interruzione del trattamento causata da AE	65 (16)	68 (16)	133 (16)	55 (13)

**Tabella XXVII.** Studio DEFINE: eventi avversi, popolazione valutata per la sicurezza [173]

AE = evento avverso

Nota: la popolazione valutata per la sicurezza è costituita da tutti i pazienti randomizzati che hanno ricevuto almeno una dose del trattamento in studio

<sup>1</sup> Definiti come "correlati" o "probabilmente correlati"

	Pazienti, n. (%)			
	DMF 240 mg bid (n. = 410)	DMF 240 mg tid (n. = 416)	Totale DMF (n. = 826)	Placebo (n. = 408)
Qualunque evento	395 (96)	396 (95)	791 (96)	387 (95)
Flushing	154 (38)	132 (32)	286 (35)	20 (5)
Ricaduta da SM	111 (27)	114 (27)	225 (27)	189 (46)
Naso-faringite	108 (26)	109 (26)	217 (26)	101 (25)
Emicrania	81 (20)	80 (19)	161 (19)	80 (20)
Diarrea	62 (15)	78 (19)	140 (17)	55 (13)
Fatica	57 (14)	63 (15)	120 (15)	54 (13)
Infezione delle alte vie respiratorie	63 (15)	51 (12)	114 (14)	53 (13)
Infezioni urinarie	55 (13)	54 (13)	109 (13)	53 (13)
Nausea	53 (13)	54 (13)	107 (13)	38 (9)
Mal di schiena	59 (14)	46 (11)	105 (13)	57 (14)
Dolore ai quadranti superiori dell'addome	40 (10)	52 (13)	92 (11)	28 (7)
Proteinuria	38 (9)	50 (12)	88 (11)	34 (8)
Dolore addominale	46 (11)	37 (9)	83 (10)	22 (5)
Artralgia	46 (11)	37 (9)	83 (10)	39 (10)
Influenza	34 (8)	48 (12)	82 (10)	39 (10)
Prurito	42 (10)	34 (8)	76 (9)	19 (5)
Parestesia	35 (9)	38 (9)	73 (9)	38 (9)
Vomito	40 (10)	30 (7)	70 (8)	24 (6)
Dolore alle estremità	37 (9)	29 (7)	66 (8)	29 (7)
Depressione	29 (7)	33 (8)	62 (8)	33 (8)
Eruzione cutanea	34 (8)	27 (6)	61 (7)	13 (3)
Hot flush	31 (8)	29 (7)	60 (7)	8 (2)
Aumento di alanina-amino-transferasi	29 (7)	27 (6)	56 (7)	13 (3)
Eritema	20 (5)	33 (8)	53 (6)	5 (1)

**Tabella XXVIII.** Studio DEFINE: incidenza di eventi avversi, popolazione valutata per la sicurezza [173]

Nota: la popolazione valutata per la sicurezza è costituita da tutti i pazienti randomizzati che hanno ricevuto almeno una dose del trattamento in studio

Gli eventi avversi riportati più frequentemente nei pazienti trattati col farmaco attivo rispetto a placebo sono stati: flushing, problemi gastrointestinali (tra cui diarrea, nausea, dolore addominale e vomito), proteinuria e prurito (Tabella XXVIII).

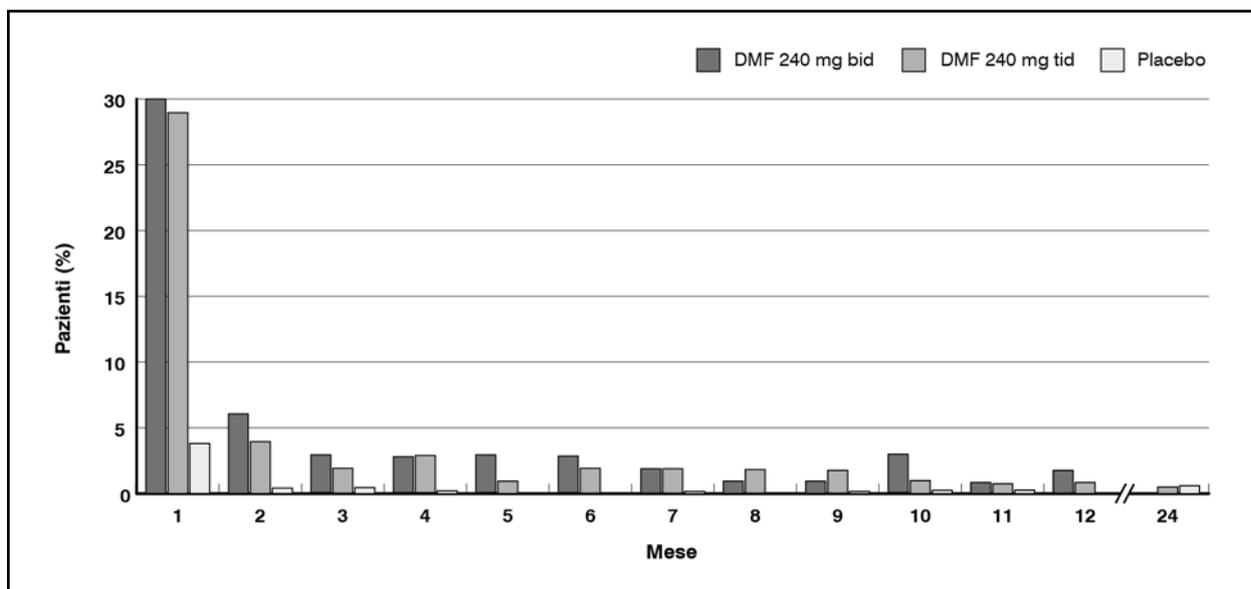
Anche l'incidenza degli eventi avversi seri e degli eventi avversi che hanno condotto all'interruzione del trattamento è risultata simile nei vari bracci di trattamento. Una maggior frequenza di interruzioni del trattamento per flushing e disturbi gastrointestinali è stata tuttavia osservata nei pazienti trattati con DMF, ad entrambi i dosaggi, rispetto a placebo (Tabella XXVII).

Come evidenziato nelle Tabelle XXVII e XXVIII, l'incidenza degli eventi avversi seri nel gruppo DMF ad entrambi i dosaggi è risultata simile a quella del gruppo placebo (17% per entrambi i gruppi) e non sono state riscontrate differenze rilevanti nell'incidenza di eventi avversi seri per i due diversi dosaggi di DMF. Il più frequente evento avverso serio riportato è stato la ricaduta di malattia legata alla SM. Gli unici due eventi avversi

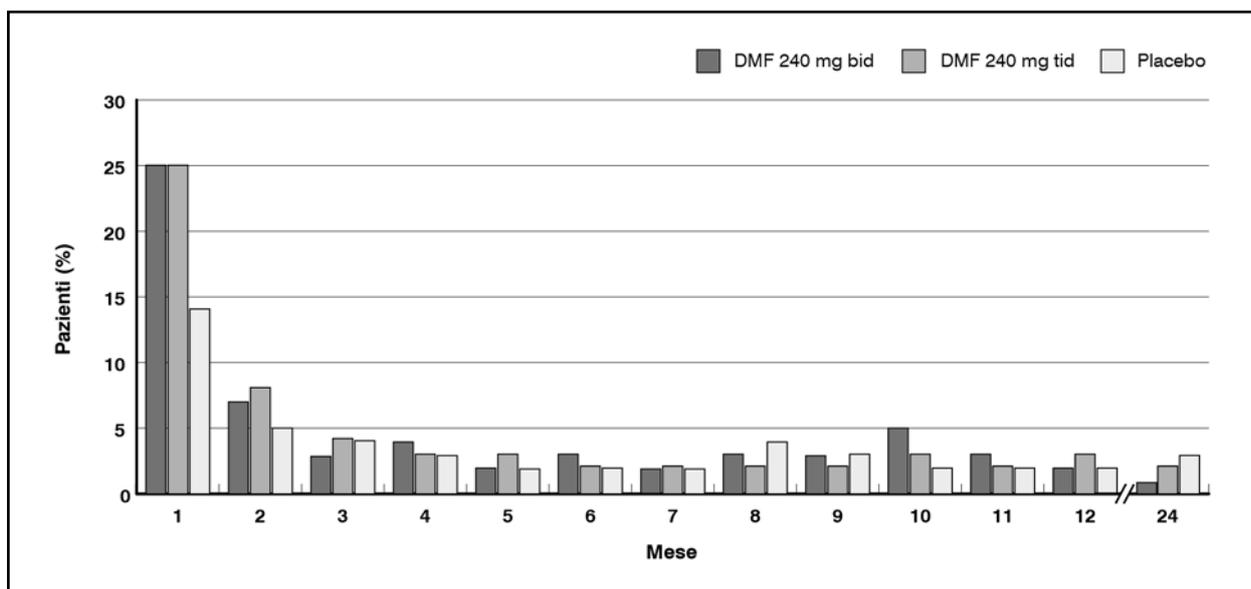
seri riportati in più di due pazienti in ciascuno dei due gruppi di trattamento con DMF sono stati gastroenteriti e gastriti (riportati in meno dell'1% dei pazienti). Gli unici due decessi avvenuti durante lo studio sono stati entrambi legati ad incidenti stradali.

In generale l'incidenza dei diversi eventi avversi è risultata simile tra i due dosaggi di DMF ad eccezione di alcuni disturbi gastrointestinali, tra cui diarrea (15% DMF bid e 19% DMF tid) e dolore ai quadranti superiori dell'addome (10% DMF bid e 13% DMF tid), della proteinuria (9% DMF bid e 12% DMF tid) e degli eritemi (5% DMF bid e 8% DMF tid). Nel complesso, comunque, l'incremento dell'incidenza di eventi avversi tra gruppo DMF bid e gruppo DMF tid è stato modesto, ed è risultato solo lievemente aumentato per quanto riguarda gli eventi di maggiore severità.

Delle analisi più approfondite sono state condotte per valutare l'incidenza di flushing e disturbi gastrointestinali. L'incidenza di episodi di flushing, è risultata maggiore nei pazienti trattati con DMF, ad entrambi i do-



**Figura 13.** Studio DEFINE: incidenza mensile di episodi di flushing, popolazione valutata per la sicurezza. Modificato da [173]  
 Nota: la popolazione valutata per la sicurezza è costituita da tutti i pazienti randomizzati che hanno ricevuto almeno una dose del trattamento in studio



**Figura 14.** Studio DEFINE: incidenza mensile di eventi avversi gastrointestinali, popolazione valutata per la sicurezza. Modificato da [175]  
 Nota: la popolazione valutata per la sicurezza è costituita da tutti i pazienti randomizzati che hanno ricevuto almeno una dose del trattamento in studio

saggi, rispetto a placebo (rispettivamente 48% vs 8%). La maggior parte dei pazienti ha comunque accusato sintomi d'intensità lieve o moderata. Il flushing è stato definito come severo in meno dell'1% dei casi e, complessivamente, il tasso d'interruzione del trattamento con DMF causata da episodi di flushing o simil-flushing è risultato inferiore al 3% per entrambi i dosaggi.

Il picco d'incidenza di flushing è stato registrato durante il primo mese di trattamento, per poi diminuire progressivamente e mantenersi costantemente basso nel resto dello studio. Nello studio DEFINE, l'incidenza di flushing durante il primo mese è risultata del 30% nel gruppo di pazienti trattati con DMF

bid e del 29% nei pazienti trattati con DMF tid per poi ridursi rispettivamente al 6% e 4% durante il secondo mese (Figura 13).

Dopo il mese 2, l'incidenza di eventi di flushing è risultata compresa tra < 1% e 3% per mese in entrambi i bracci di trattamento con DMF.

L'incidenza di eventi avversi associati alla tollerabilità gastrointestinale, e degli eventi avversi gastrointestinali in generale, è stata più alta tra i pazienti randomizzati a DMF, rispetto a placebo, tuttavia sono stati prevalentemente di severità lieve o moderata. Eventi avversi gastrointestinali seri si sono verificati in meno dell'1% dei pazienti con entrambi i dosaggi di farmaco e il tasso d'in-

terruzione legato a tali eventi è stato inferiore al 2%. Analogamente ai trend osservati per il flushing, gli eventi gastrointestinali sono occorsi prevalentemente durante il primo mese di trattamento, per poi diminuire significativamente a partire dal secondo mese. In particolare, l'incidenza di eventi avversi gastrointestinali (diarrea, nausea, dolore ai quadranti superiori dell'addome, e dolore addominale) è risultata del 25% durante il primo mese di terapia con DMF bid e tid per poi diminuire dal secondo mese di trattamento, attestandosi su valori mensili inferiori al 5% per il resto dello studio (Figura 14).

Gli eventi avversi a livello renale sono risultati simili nei tre gruppi di trattamento ad eccezione della proteinuria che è risultata del 9% nei pazienti trattati con DMF bid e 12% nei pazienti trattati con DMF tid rispetto all'8% osservato nel gruppo placebo. Tuttavia anche in questo caso gli eventi sono stati di lieve entità e reversibili e non hanno portato all'interruzione del trattamento.

L'incidenza di eventi avversi infettivi è risultata simile nei gruppi trattati con DMF (66%) e placebo (65%; Tabella XXIX). Le infezioni più frequenti (con un'incidenza maggiore del 10%) sono state: naso-faringiti, infezioni delle alte vie respiratorie, infezioni del tratto urinario, ed influenza. L'incidenza delle infezioni di grado severo è risultata, complessivamente bassa e comunque simile nei gruppi DMF e placebo. Le infezioni severe più frequenti sono state gastroenteriti (inferiore all'1% nel gruppo DMF e 0% nel gruppo placebo) e non sono state registrate infezioni opportunistiche tra i pazienti trattati con DMF. Nel gruppo placebo, invece, sono state riportate un'infezione gastrointestinale micotica ed un episodio di tubercolosi gastrointestinale.

Per quanto riguarda i valori di laboratorio, è stata osservata una progressiva diminuzione dei globuli bianchi totali e della conta linfocitaria nei pazienti trattati con DMF rispetto al placebo durante il primo anno di trattamento per poi stabilizzarsi. Tuttavia i valori medi sono rimasti nei limiti di norma. In generale i

globuli bianchi, dopo un anno di trattamento, sono diminuiti del 10% rispetto ai valori basali ed i linfociti del 28%. Tuttavia una leucopenia di grado 2 od una linfopenia di grado 3 (valori di globuli bianchi inferiori a  $3,0 \times 10^9$  o di linfociti inferiori a  $0,5 \times 10^9$ ) si è verificata nel 4% dei pazienti trattati con DMF (rispetto a meno dell'1% del gruppo placebo).

Un incremento degli indici di funzionalità epatica si è osservato tra il primo ed il sesto mese di trattamento, tuttavia un incremento delle ALT superiore a tre volte i range di normalità è stato osservato solo nel 6% dei pazienti trattati con DMF rispetto al 3% dei pazienti nel gruppo placebo.

## STUDIO CONFIRM

Lo studio CONFIRM (*COmparator and aN oral Fumarate In Relapsing-remitting MS*) [174] è uno studio di fase III in cui sono state studiate l'efficacia e la sicurezza di DMF rispetto placebo in pazienti affetti da SMRR. Rispetto allo studio DEFINE è stato inoltre aggiunto un gruppo di pazienti trattati con un controllo attivo, il glatiramer acetato (GA) al dosaggio di 20 mg/die per via sottocutanea. Tuttavia lo studio non è stato disegnato con lo scopo di valutare per la superiorità o inferiorità di DMF contro GA, ma il trattamento con un farmaco approvato per il trattamento della SM è stato aggiunto come controllo di riferimento verso placebo.

CONFIRM è uno studio randomizzato, multicentrico in doppio cieco, verso placebo della durata di due anni. Come nello studio DEFINE sono stati valutati due dosaggi di DMF 240 mg bid e 240 mg tid.

I pazienti inclusi nello studio sono stati randomizzati secondo un rapporto 1:1:1:1 a ricevere: DMF al dosaggio di 240mg bid, tid, placebo o GA rispettivamente. I pazienti che ricevevano GA erano in singolo cieco solo per il medico valutatore. La durata complessiva dello studio è stata di 96 settimane.

Sono stati inclusi pazienti con SM a ricadute e remissioni, con un EDSS compreso tra 0,0 e 5,0 con malattia attiva definita come una ricaduta di malattia nell'anno precedente l'inclusione o con almeno una lesione captante il Gd ad una RMN encefalo eseguita nelle 6 settimane precedenti l'inclusione. La lista completa dei criteri di inclusione ed esclusione è riportata in Tabella XVII.

Come per lo studio DEFINE un sottogruppo di pazienti ha partecipato allo studio di RMN encefalo per valutare l'efficacia del trattamento sui parametri neuroradiologici. Gli endpoint dello studio sono riportati in Tabella XVIII.

L'endpoint primario di efficacia è stato l'ARR valutato a due anni di trattamento.

	Pazienti, n. (%)	
	Totale DMF (n. = 826)	Placebo (n. = 408)
Infezioni	544 (66)	264 (65)
Infezioni serie	18 (2)	7 (2)
Infezioni opportunistiche	2 (< 1)	1 (< 1)

**Tabella XXIX.** Studio DEFINE: incidenza di infezioni, popolazione valutata per la sicurezza [173]

Nota: la popolazione valutata per la sicurezza è costituita da tutti i pazienti randomizzati che hanno ricevuto almeno una dose del trattamento in studio

Caratteristica	Placebo (n. = 363)	DMF bid (n. = 359)	DMF tid (n. = 345)	GA (n. = 350)
Età, anni±DS	36,9±9,2	37,8±9,4	37,8±9,4	36,7±9,1
Sesso femminile, n. (%)	251 (69)	245 (68)	250 (72)	247 (71)
Peso, kg±DS	72,6±16,9	71,9±17,9	72,5±17,8	71,4±19,1
Etnia, n. (%)				
• Caucasica	305 (84)	304 (85)	292 (85)	290 (83)
• Asiatica	28 (8)	28 (8)	26 (8)	25 (7)
• Nera	9 (2)	2 (< 1)	5 (1)	11 (3)
• Altra o sconosciuta	21 (6)	25 (7)	22 (6)	24 (7)
Tempo alla diagnosi, anni±DS	4,8±5,0	4,9±5,1	4,6±5,2	4,4±4,7
Utilizzo precedente di farmaci per SM, n. (%)	111 (31)	101 (28)	100 (29)	103 (29)
Ricadute nei 12 mesi precedenti, n.±DS	1,4±0,8	1,3±0,6	1,4±0,7	1,4±0,6
Punteggio EDSS al basale (%)				
• 0,0	13 (4)	15 (4)	15 (4)	18 (5)
• 1,0 o 1,5	78 (21)	85 (24)	84 (24)	77 (22)
• 2,0 o 2,5	111 (31)	94 (26)	94 (27)	96 (27)
• 3,0 o 3,5	98 (27)	105 (29)	99 (29)	99 (28)
• 4,0 o 4,5	50 (14)	47 (13)	42 (12)	46 (13)
• 5,0	13 (4)	12 (3)	11 (3)	14 (4)
Punteggio EDSS medio±DS	2,6±1,2	2,6±1,2	2,5±1,2	2,6±1,2

**Tabella XXX.** Studio CONFIRM: caratteristiche dei pazienti al basale [174]

Come nello studio DEFINE la valutazione delle ricadute è stata affidata ad una commissione indipendente.

Endpoint secondari di efficacia, valutati a due anni di trattamento sono stati:

- endpoint clinici: proporzione di pazienti con almeno una ricaduta e il tempo alla comparsa di progressione di disabilità confermata a 12 settimane;
- endpoint neuroradiologici: numero di nuove lesioni (o allargamento di lesioni preesistenti) alla RMN encefalo nelle sequenze pesate in T2 e numero di nuove lesioni ipo-intense nelle immagini pesate in T1 (buchi neri o black holes).

Endpoint terziari di efficacia sono stati la comparazione dei rischi e dei benefici sia di DMF che di GA rispetto a placebo ed il numero di lesioni captanti il Gd a due anni di trattamento.

## Risultati

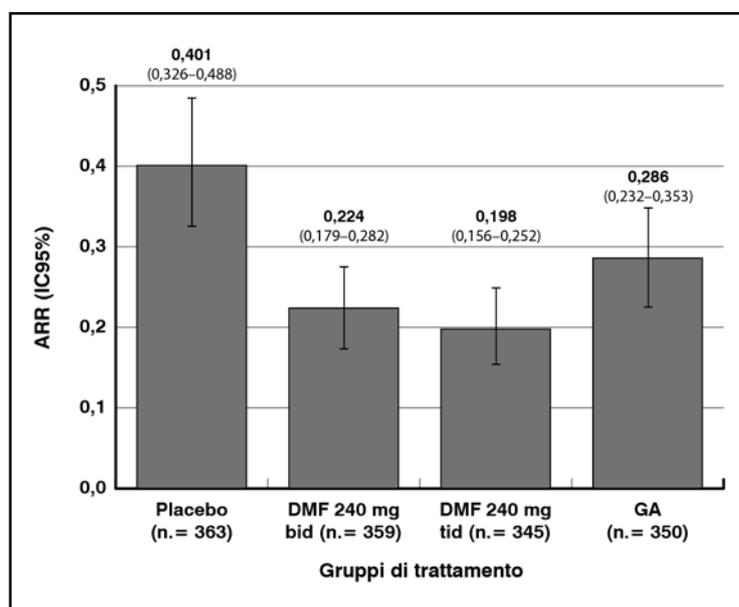
Sono stati randomizzati 1.430 pazienti di cui 1.417 sono stati inclusi nell'analisi per ITT. In generale circa il 29% dei pazienti inclusi era stato precedentemente trattato con un farmaco immunomodulante. Le caratteristiche demografiche e cliniche basali sono risultate simili tra i 4 gruppi di trattamento e tra la coorte totale ed il sottogruppo di pazienti che hanno partecipato allo studio di RMN encefalo (Tabella XXX). La proporzione di pazienti che hanno abbandonato lo studio, così come la proporzione di pazienti che sono passati

ad un trattamento attivo per la SM durante lo studio, è risultata statisticamente maggiore nei pazienti assegnati al gruppo placebo rispetto ai pazienti trattati con DMF ad entrambi i dosaggi o trattati con GA.

## Efficacia

### Endpoint Clinici

Il trattamento con entrambi i dosaggi di DMF ha portato ad una riduzione significativa del



**Figura 15.** Studio CONFIRM: tassi annualizzati di ricaduta (ARR) a 2 anni, popolazione Intent-To-Treat (ITT). Modificato da [174]

rischio di ricaduta rispetto a placebo. In particolare l'ARR a 2 anni è stata pari a 0,224 nel gruppo DMF bid, 0,198 nel gruppo DMF tid, e 0,401 nel gruppo placebo. Il trattamento con DMF ha quindi portato ad una riduzione relativa dell'ARR rispetto a placebo del 44% per la somministrazione bid e del 51% per la somministrazione tid, ( $p < 0,0001$  per entrambi i confronti; ↑ Figura 15; Tabella XXXI). Anche nel gruppo di pazienti trattati con GA, l'ARR a 2 anni è risultato significativamente inferiore rispetto a placebo, con una riduzione relativa del 29% ( $p = 0,0100$ ; Tabella XXXI).

La riduzione dell'ARR rispetto a placebo è risultata statisticamente significativa per en-

trambi i gruppi di pazienti trattati con DMF già a sei mesi dall'inizio del trattamento e questo effetto si è mantenuto costante durante il primo ed il secondo anno di trattamento (Tabella XXXI). Nel braccio di trattamento con GA, è stata pure osservata una riduzione significativa dell'ARR rispetto al placebo a 6 mesi e ad un anno di trattamento. Tuttavia durante il secondo anno di trattamento questa riduzione non è risultata statisticamente significativa.

DMF è risultato efficace rispetto al placebo anche nel ridurre la proporzione di pazienti con almeno una ricaduta di malattia (Tabella XXXII). La percentuale di pazienti con almeno una ricaduta clinica di malattia, a due

	DMF 240 mg bid (n. = 359)	DMF 240 mg tid (n. = 345)	GA (n. = 350)	Placebo (n. = 363)
<b>ARR a 2 anni<sup>1</sup></b>				
Totale ricadute (n.)	124	106	163	212
ARR aggiustato (IC95%) <sup>2</sup>	0,224 (0,179-0,282)	0,198 (0,156-0,252)	0,286 (0,232-0,353)	0,401 (0,329-0,488)
Rapporto ARR vs placebo (IC95%) <sup>2</sup>	0,560 (0,423-0,740)	0,495 (0,369-0,662)	0,714 (0,548-0,931)	-
p (vs placebo)	< 0,0001	< 0,0001	0,0128	-
<b>% di riduzione dell'ARR vs placebo (p)</b>				
Al sesto mese	42,7 (p = 0,0015)	50,8 (p = 0,0002)	39,4 (p = 0,0034)	-
Al primo anno <sup>3</sup>	43,3 (p = 0,0002)	46,0 (p < 0,0001)	26,6 (p = 0,0298)	-
Al secondo anno	33,9 (p = 0,0468)	48,7 (p = 0,0032)	20,4 (p = 0,2460)	-
A 2 anni <sup>1</sup>	44,0 (p < 0,0001)	50,5 (p < 0,0001)	28,6 (p = 0,0128)	-

**Tabella XXXI.** Studio CONFIRM: tassi annualizzati di ricaduta (ARR) a 2 anni e riduzioni dei tassi annualizzati di ricaduta al sesto mese, primo anno, e secondo anno (popolazione Intent-To-Treat) [174]

Nota: la popolazione Intent-To-Treat (ITT) è costituita da tutti i pazienti randomizzati che hanno ricevuto almeno una dose del trattamento in studio.

Nell'analisi sono state conteggiate esclusivamente le ricadute considerate tali dal Neurology Evaluation Committee.

<sup>1</sup> Endpoint primario per lo studio CONFIRM, endpoint secondario per lo studio DEFINE

<sup>2</sup> Basato su modello di regressione binomiale negativa, aggiustato per: punteggio EDSS ( $\leq 2,0$  vs  $> 2,0$ ), età del paziente al basale ( $< 40$  anni vs  $\geq 40$  anni), regione di provenienza, e numero di ricadute nell'anno precedente all'arruolamento

<sup>3</sup> Endpoint terziario per entrambi gli studi DEFINE e CONFIRM

	DMF 240 mg bid (n. = 359)	DMF 240 mg tid (n. = 345)	GA (n. = 350)	Placebo (n. = 363)
<b>Pazienti con ricaduta a 2 anni<sup>a</sup></b>				
Pazienti con ricaduta, n. (%)	93 (26)	76 (22)	104 (30)	140 (39)
Proporzione stimata di pazienti con ricaduta a 96 settimane (2 anni) <sup>2</sup>	0,29	0,24	0,32	0,41
Hazard ratio, trattamento vs placebo (IC95%) <sup>2</sup>	0,66 (0,51-0,86)	0,55 (0,42-0,73)	0,71 (0,55-0,92)	-
p vs placebo	0,0020	< 0,0001	0,0097	-
<b>% di riduzione del rischio relativo vs placebo (p)</b>				
A 1 anno <sup>3</sup>	36,8 (p = 0,0030)	42,5 (p = 0,0006)	28,7 (p = 0,0217)	-
A 2 anni <sup>1</sup>	34,0 (p = 0,0020)	45,0 (p < 0,0001)	29,0 (p = 0,0097)	-

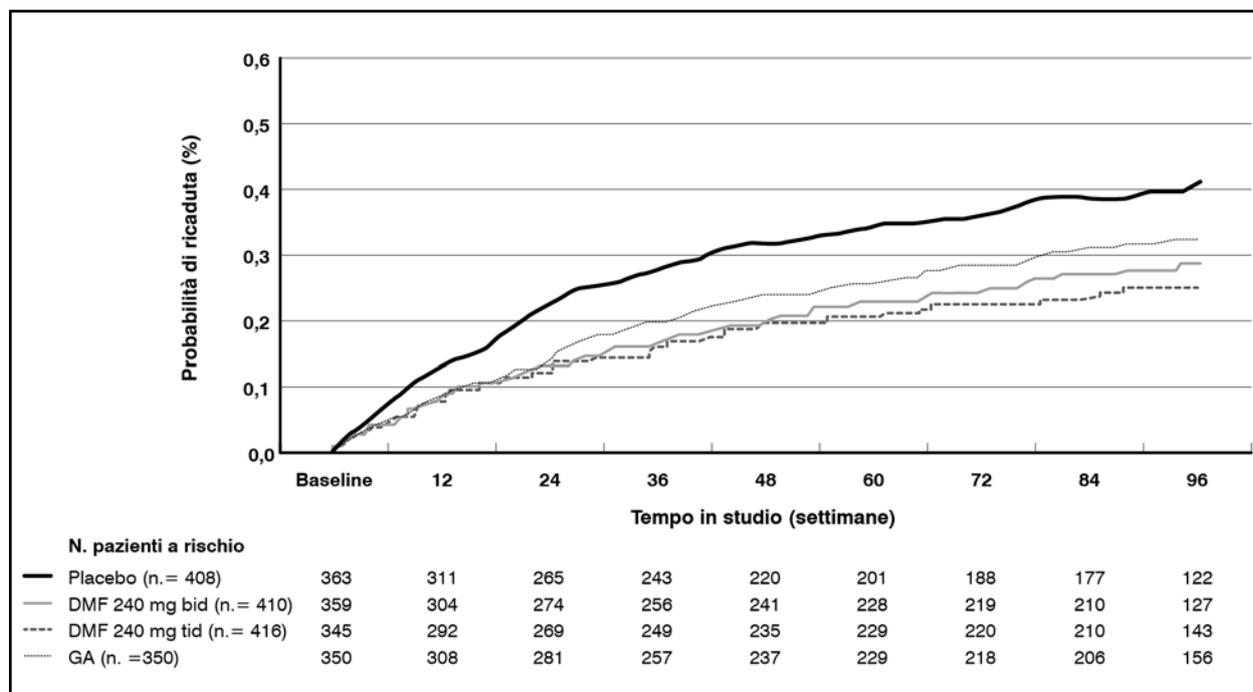
**Tabella XXXII.** Studio CONFIRM: proporzione di pazienti con ricaduta a 2 anni e riduzione del rischio relativo di ricaduta a 1 e 2 anni (popolazione Intent-To-Treat) [174]

Nota: la proporzione dei pazienti con ricaduta è stata valutata impiegando il modello di Cox a rischi proporzionali, aggiustando per: punteggio EDSS ( $\leq 2,0$  vs  $> 2,0$ ), età del paziente al basale ( $< 40$  anni vs  $\geq 40$  anni), regione di provenienza, e numero di ricadute nell'anno precedente all'arruolamento. La popolazione Intent-To-Treat (ITT) è costituita da tutti i pazienti randomizzati che hanno ricevuto almeno una dose del trattamento in studio. Nell'analisi sono state conteggiate esclusivamente le ricadute considerate tali dal Neurology Evaluation Committee

<sup>1</sup> Endpoint primario per lo studio DEFINE, endpoint secondario per lo studio CONFIRM

<sup>2</sup> Basato su analisi Kaplan-Meier (metodo del prodotto limite), a 96 settimane

<sup>3</sup> Endpoint terziario per entrambi gli studi DEFINE e CONFIRM



**Figura 16.** Studio CONFIRM: tempo alla prima ricaduta (popolazione Intent-To-Treat) [174]

Note: Sono state conteggiate nell'analisi esclusivamente le ricadute considerate tali dal Neurology Evaluation Committee. I pazienti liberi da ricaduta prima dello switch terapeutico a un trattamento alternativo della SM o dell'eventuale abbandono dello studio, sono stati censurati al momento dello switch o dell'abbandono

anni di trattamento, è stata del 41% nel gruppo trattato con placebo rispetto al 29% e al 24% nei pazienti trattati rispettivamente con DMF bid e tid e del 32% dei pazienti trattati con GA. Questo si traduce in una riduzione relativa del rischio di sviluppare una ricaduta a due anni di trattamento rispetto al placebo del 34% ( $p = 0,0020$ ) per DMF due volte al giorno e del 45% per i pazienti trattati con DMF tre volte al giorno ( $p < 0,0001$ ). Questa differenza era già statisticamente significativa dopo il primo anno di trattamento confermando la precoce efficacia del farmaco.

I medesimi risultati, seppur di entità inferiore, sono stati osservati per i pazienti trattati

con GA che ad un anno di trattamento hanno presentato una riduzione relativa del rischio di ricaduta rispetto al placebo del 29% sia ad un anno ( $p = 0,0217$ ) che a due anni ( $p = 0,0097$ ) di trattamento, sebbene questo effetto sia risultato più evidente dopo due anni di trattamento. Infine DMF ha anche significativamente ritardato la comparsa della prima ricaduta rispetto a placebo (Figura 16). La popolazione Intent-To-Treat (ITT) è costituita da tutti i pazienti randomizzati che hanno ricevuto almeno una dose del trattamento in studio.

Al contrario, il trattamento con DMF ad entrambi i dosaggi non si è dimostrato efficace

	DMF 240 mg bid (n. = 359)	DMF 240 mg tid (n. = 345)	GA (n. = 350)	Placebo (n. = 363)
Pazienti in progressione, n. (%)	40 (11)	38 (11)	48 (14)	52 (14)
Proporzione stimata di pazienti in progressione a 2 anni <sup>1</sup>	0,13	0,13	0,16	0,17
Hazard ratio (IC95%), trattamento vs placebo <sup>2</sup>	0,79 (0,52-1,19)	0,76 (0,50-1,16)	0,93 (0,63-1,37)	-
% di riduzione del rischio di progressione di disabilità a 2 anni (confermata a 12 settimane) vs placebo	21,40	23,80	7,30	-
p vs placebo <sup>2</sup>	0,2536	0,2041	0,7036	-

**Tabella XXXIII.** Studio CONFIRM: tempo alla progressione di disabilità a 2 anni (confermata a 12 settimane), misurata con scala EDSS, popolazione Intent-To-Treat [174]

Nota: La popolazione Intent-To-Treat (ITT) è costituita da tutti i pazienti randomizzati che hanno ricevuto almeno una dose del trattamento in studio. La progressione della disabilità è stata definita come aumento di almeno 1,0 punto EDSS, mantenuto per almeno 12 settimane, rispetto a un EDSS basale  $\geq 1,0$ , o come aumento di almeno 1,5 punti EDSS, mantenuto per almeno 12 settimane, rispetto a un EDSS basale = 0,0. I pazienti sono stati censurati in caso di switch a un trattamento alternativo della SM o di abbandono dello studio, se liberi da progressione al momento dello switch o dell'abbandono. I pazienti con EDSS basale pari a 0,0 sono stati inclusi nell'analisi.

<sup>1</sup> Stima della proporzione dei pazienti con progressione basata su analisi Kaplan-Meier (metodo del prodotto limite), a 96 settimane

<sup>2</sup> Analisi basata sul modello di Cox a rischi proporzionali, aggiustando per: punteggio EDSS ( $\leq 2,0$  vs  $> 2,0$ ) al basale, età del paziente al basale ( $< 40$  anni vs  $\geq 40$  anni), regione di provenienza

nel ridurre la progressione della disabilità. Infatti la proporzione di pazienti con progressione di malattia confermata a 12 settimane si è mantenuta sostanzialmente sovrapponibile nei diversi gruppi di trattamento rispetto al placebo.

In particolare è risultata del 17% nei pazienti trattati con placebo e del 13% in entrambi i gruppi di pazienti trattati con DMF, ad entrambi i dosaggi. Lo stesso effetto è stato osservato anche nei pazienti trattati con GA in cui la proporzione di pazienti con progressione di malattia è risultata del 16% (Tabella XXXIII).

Un effetto positivo era stato invece osservato nello studio DEFINE. Tuttavia la proporzione di pazienti con progressione di disabilità nel gruppo placebo è stata nettamente inferiore nello studio CONFIRM (17%) rispetto allo studio DEFINE (27%).

#### Endpoint neuroradiologici

In generale il trattamento con DMF ha mostrato una maggior efficacia rispetto a placebo su tutti i parametri neuroradiologici di attività di malattia. La proporzione di pazienti che non avevano sviluppato nuove lesioni nelle sequenze pesate in T2 dopo due anni di trattamento, è stata del 27% nei pazienti trattati con DMF bid, del 31% nei pazienti trattati con DMF tid e del 24% nei pazienti trattati con GA rispetto a solo il 12% dei pazienti trattati con placebo.

In particolare il trattamento con DMF ha ridotto il numero di nuove lesioni iperintense nelle immagini pesate in T2 rispetto a placebo del 71% nel gruppo trattato due volte al giorno e del 73% nel gruppo che riceveva il

farmaco tre volte al giorno. Lo stesso effetto era già stato osservato dopo il primo anno di trattamento e una efficacia significativa si è poi mantenuta anche durante il secondo anno, confermando l'importante impatto del farmaco sull'attività neuroradiologica di malattia già precocemente dopo l'inizio del trattamento (Tabella XXXIV). Anche il trattamento con GA ha confermato un'efficacia nella riduzione del numero di lesioni in T2 del 54% ( $p < 0,0010$ ) a due anni di trattamento rispetto a placebo con un effetto statisticamente significativo sia durante il primo che durante il secondo anno di trattamento ( $p < 0,0010$ ) e parallelamente nel ridurre il volume del carico lesionale misurato nelle sequenze T2 sia a due anni di trattamento che già durante il primo anno.

Parallelamente al numero di lesioni in T2 anche il volume globale del carico lesionale misurato nelle sequenze T2 è risultato statisticamente inferiore in entrambi i gruppi di trattamento con una riduzione del carico lesionale in T2 del 4,2% ad un anno e del 7,4% a due anni ( $p < 0,0010$ ) nel gruppo trattato con DMF bid, ed una riduzione dello 0,3% ad un anno e dell'1,5% a due anni ( $p < 0,0010$ ) nel gruppo trattato con DMF tid rispetto ad un aumento del 4,8% e del 14,6% rispettivamente ad uno o due anni osservato nel gruppo placebo.

Per quanto riguarda l'endpoint neuroradiologico terziario ossia la riduzione del numero di lesioni captanti il Gd entrambi i trattamenti hanno confermato l'importante effetto sulla riduzione dell'attività infiammatoria di malattia. In generale il trattamento con DMF ad entrambi i dosaggi ha ridotto il rischio relati-

	DMF 240 mg bid (n. = 169)	DMF 240 mg tid (n. = 170)	GA (n. = 175)	Placebo (n. = 167)
<b>Numero di nuove lesioni T2 (nuove o in accrescimento) a 2 anni<sup>1</sup></b>				
Numero medio (DS) di lesioni	5,70 (11,07)	5,10 (8,73)	9,60 (19,11)	19,90 (25,27)
Rapporto medio aggiustato di lesioni vs placebo (IC95%) <sup>2</sup>	0,29 (0,21-0,41)	0,27 (0,20-0,38)	0,46 (0,33-0,63)	-
p	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	-
<b>% di riduzione del numero di lesioni T2 vs placebo (p)</b>				
Al sesto mese	NR	NR	NR	-
Al primo anno <sup>3</sup>	67 (p < 0,0001)	70 (p < 0,0001)	52 (p < 0,0001)	-
Al secondo anno	76 (p < 0,0001)	76 (p < 0,0001)	57 (p < 0,0001)	-
A 2 anni <sup>1</sup>	71 (p < 0,0001)	73 (p < 0,0001)	54 (p < 0,0001)	-

**Tabella XXXIV.** Studio CONFIRM: numero di lesioni T2 iper-intense (nuove o in accrescimento) a 2 anni e riduzione del numero di lesioni T2 al sesto mese, primo anno e secondo anno, coorte RMN [174]

NR = non riportato

Nota: la coorte RMN è costituita dai pazienti Intent-To-Treat che hanno acconsentito a sottoporsi alla valutazione radiologica, per cui erano disponibili i dati di RMN

<sup>1</sup> Endpoint secondario in entrambi gli studi DEFINE e CONFIRM

<sup>2</sup> Il numero di lesioni T2 iper-intense (nuove o in accrescimento) è stato valutato impiegando un modello di regressione binomiale negativa, aggiustando per la regione di provenienza e il volume di lesioni T2 al basale.

<sup>3</sup> Endpoint terziario in entrambi gli studi DEFINE e CONFIRM

vo di sviluppare lesioni captanti il Gd rispetto a placebo a due anni di trattamento del 74,0% ( $p < 0,0010$ ) e del 65,0% ( $p = 0,0010$ ) rispettivamente per i dosaggi bid e tid ( $p < 0,0010$ ). Questo effetto era già statisticamente evidente a sei mesi e ad un anno di trattamento per entrambi i dosaggi (Tabella XXXV).

Anche GA ha mostrato un effetto simile, sebbene forse lievemente meno evidente, a due anni e ad un anno di trattamento con una riduzione rispettivamente del 63% ( $p < 0,0010$ ) e del 61% ( $p = 0,0030$ ). Tuttavia l'efficacia dopo 6 mesi dall'inizio del trattamento è risultata inferiore, con una riduzione solo del 42% rispetto a placebo ( $p = 0,0200$ ), evidenziando rispetto a DMF forse un'azione più ritardata nel tempo.

Parallelamente a quanto osservato per il rischio di sviluppare nuove lesioni in T2 o

lesioni captanti, DMF ha anche significativamente ridotto il numero di nuove lesioni ipo-intense in T1 a due anni di trattamento e di conseguenza il volume del carico lesionale misurato in T1. In particolare nello studio CONFIRM, il trattamento con DMF bid ha ridotto il rischio di comparsa di nuove lesioni ipo-intense in T1 del 57% e il trattamento con DMF tid del 65% rispetto al placebo ( $p < 0,0001$  per entrambi i confronti; Tabella XXXVI).

Questo effetto è risultato già evidente durante il primo anno di trattamento soprattutto per il dosaggio tre volte al giorno e si è poi mantenuto durante il secondo anno per entrambi i dosaggi. La sostanziale sovrapposibilità dei risultati durante il primo ed il secondo anno su tutti i parametri neuroradiologici di malattia confermano

	DMF 240 mg bid (n. = 169)	DMF 240 mg tid (n. = 170)	GA (n. = 175)	Placebo (n. = 167)
<b>Numero di lesioni captanti-Gd a 2 anni<sup>1</sup></b>				
Numero medio (DS) di lesioni	0,50 (1,67)	0,40 (1,18)	0,70 (1,75)	2,00 (5,59)
Odds ratio vs placebo (IC95%)	0,26 (0,15-0,46)	0,35 (0,20-0,59)	0,39 (0,24-0,65)	-
p	< 0,0001	0,0001	0,0003	-
<b>% di riduzione (p) del rischio (odds) di sviluppo di lesioni captanti-Gd, vs placebo</b>				
Al sesto mese	80,5 ( $p < 0,0001$ )	69,3 ( $p < 0,0001$ )	42,1 ( $p = 0,0201$ )	-
Al primo anno <sup>2</sup>	87,3 ( $p < 0,0001$ )	77,4 ( $p < 0,0001$ )	63,1 ( $p < 0,0001$ )	-
A 2 anni <sup>1</sup>	73,6 ( $p < 0,0001$ )	65,2 ( $p = 0,0001$ )	60,7 ( $p = 0,0003$ )	-

**Tabella XXXV.** Studio CONFIRM: numero di lesioni Gd+ a 2 anni e riduzione del rischio di sviluppo di Gd+ al sesto mese, primo anno e secondo anno, coorte RMN [174]

Nota: la coorte RMN è costituita dai pazienti Intent-To-Treat che hanno acconsentito a sottoporsi alla valutazione radiologica, per cui erano disponibili i dati di RMN. Il numero di lesioni captanti-Gd è stato valutato impiegando un modello di regressione logistica ordinale, aggiustando per la regione di provenienza e il volume di lesioni T2 al basale

<sup>1</sup> Endpoint secondario nello studio DEFINE; endpoint terziario nello studio CONFIRM

<sup>2</sup> Endpoint terziario in entrambi gli studi DEFINE e CONFIRM

	DMF 240 mg bid (n. = 169)	DMF 240 mg tid (n. = 170)	GA (n. = 175)	Placebo (n. = 167)
<b>Numero di lesioni captanti-Gd a 2 anni<sup>1</sup></b>				
Numero medio (DS) di lesioni	3,80 (6,91)	2,70 (5,09)	4,50 (8,13)	8,10 (10,43)
Odds ratio vs placebo (IC95%)	0,43 (0,30-0,61)	0,35 (0,24-0,49)	0,59 (0,42-0,82)	-
p	< 0,0001	< 0,0001	0,0021	-
<b>% di riduzione (p) del rischio (odds) di sviluppo di lesioni captanti-Gd, vs placebo</b>				
Al sesto mese	NR	NR	NR	-
Al primo anno <sup>2</sup>	41 ( $p = 0,0030$ )	60 ( $p < 0,0001$ )	30 ( $p = 0,0402$ )	-
Al secondo anno	70 ( $p < 0,0001$ )	71 ( $p < 0,0001$ )	55 ( $p = 0,0002$ )	-
A 2 anni <sup>1</sup>	57 ( $p < 0,0001$ )	65 ( $p < 0,0001$ )	41 ( $p < 0,0021$ )	-

**Tabella XXXVI.** Studio CONFIRM: numero di nuove lesioni T1 ipo-intense a 2 anni e riduzione del rischio di sviluppo di nuove lesioni al sesto mese, primo anno e secondo anno, coorte RMN [174]

NR = non riportato

Nota: la coorte RMN è costituita dai pazienti Intent-To-Treat che hanno acconsentito a sottoporsi alla valutazione radiologica, per cui erano disponibili i dati di RMN. Il numero di lesioni T1 ipo-intense nella popolazione Intent-To-Treat è stato analizzato impiegando un modello di regressione binomiale negativa, aggiustando per regione d'appartenenza e volume delle lesioni T1 ipo-intense al basale.

<sup>1</sup> Endpoint secondario nello studio CONFIRM; endpoint terziario nello studio DEFINE

<sup>2</sup> Endpoint terziario in entrambi gli studi DEFINE e CONFIRM

	DMF 240 mg bid (n. = 169)	DMF 240 mg tid (n. = 170)	GA (n. = 175)	Placebo (n. = 167)
<b>Variatione percentuale dal mese 6 all'anno 2<sup>1</sup></b>				
Pazienti (n.)	147	144	161	144
Variatione mediana (min, max) dal mese 6 all'anno 2	-0,720 (-13,800; 3,150)	-0,745 (-7,150; 5,940)	-0,640 (-5,940; 5,280)	-0,765 (-7,260; 3,780)
p vs placebo <sup>2</sup>	0,8306	0,5621	0,7063	-
<b>Variatione percentuale dal basale all'anno 2</b>				
Pazienti (n.)	147	143	161	144
Variatione mediana (min, max) dal basale all'anno 2	-0,660 (-18,400; 4,000)	-0,750 (-7,910; 7,920)	-0,960 (-6,320; 4,760)	-0,945 (-6,120; 5,960)
p vs placebo <sup>2</sup>	0,0645	0,2636	0,8802	-

**Tabella XXXVII.** Studio CONFIRM: volume cerebrale totale; variazioni percentuali dal mese 6 all'anno 2, coorte RMN [174]

Nota: la coorte RMN è costituita dai pazienti Intent-To-Treat che hanno acconsentito a sottoporsi alla valutazione radiologica, per cui erano disponibili i dati di RMN

<sup>1</sup> Analisi pre-specificata

<sup>2</sup> Il valore di p relativo al confronto fra trattamento attivo e placebo è stato calcolato impiegando l'ANCOVA (analisi della covarianza) su dati ordinati, aggiustando per regione d'appartenenza e il volume cerebrale normalizzato alla settimana 24 (dopo 6 mesi di follow-up)

	DMF 240 mg bid	DMF 240 mg tid	Placebo	GA
<b>Endpoint primario</b>				
ARR a 2 anni				
• Tasso di ricaduta aggiustato	0,22	0,20	0,40	0,29
• Rischio relativo vs placebo (IC95%)	0,56 (0,42-0,74)	0,50 (0,37-0,66)	-	0,71 (0,55-0,93)
• p vs placebo	< 0,0001	< 0,0001	-	0,0128
<b>Endpoint secondari</b>				
Numero di lesioni T2 (nuove o in accrescimento) a 2 anni, coorte RMN				
• Media (DS)	5,70 (11,07)	5,10 (8,73)	19,90 (25,27)	9,60 (19,11)
• Rapporto medio di lesioni, vs placebo (IC95%)	0,29 (0,21-0,41)	0,27 (0,20-0,38)	-	0,46 (0,33-0,63)
• p vs placebo	< 0,0001	< 0,0001	-	< 0,0001
Numero di nuove lesioni T1 ipo-intense a 2 anni, coorte RMN				
• Media (SD)	3,80 (6,91)	2,70 (5,09)	8,10 (10,43)	4,50 (8,13)
• Rapporto medio di lesioni, vs placebo (IC95%)	0,43 (0,30-0,61)	0,35 (0,24-0,49)	-	0,59 (0,42-0,82)
• p vs placebo	< 0,0001	< 0,0001	-	0,0021
Proporzione di pazienti con almeno 1 ricaduta a 2 anni				
• Pazienti con ricaduta, n. (%)	93 (26)	76 (22)	140 (39)	104 (30)
• Hazard ratio vs placebo (IC95%)	0,66 (0,51-0,86)	0,55 (0,42-0,73)	-	0,71 (0,55-0,92)
• p vs placebo	0,0020	< 0,0001	-	0,0097
Progressione di disabilità sostenuta, a 2 anni				
• Pazienti in progressione, n. (%)	40 (11)	38 (11)	52 (14)	48 (14)
• Hazard ratio vs placebo (IC95%)	0,79 (0,52-1,19)	0,76 (0,50-1,16)	-	0,93 (0,63-1,37)
• p vs placebo	0,2536	0,2041	-	0,7036

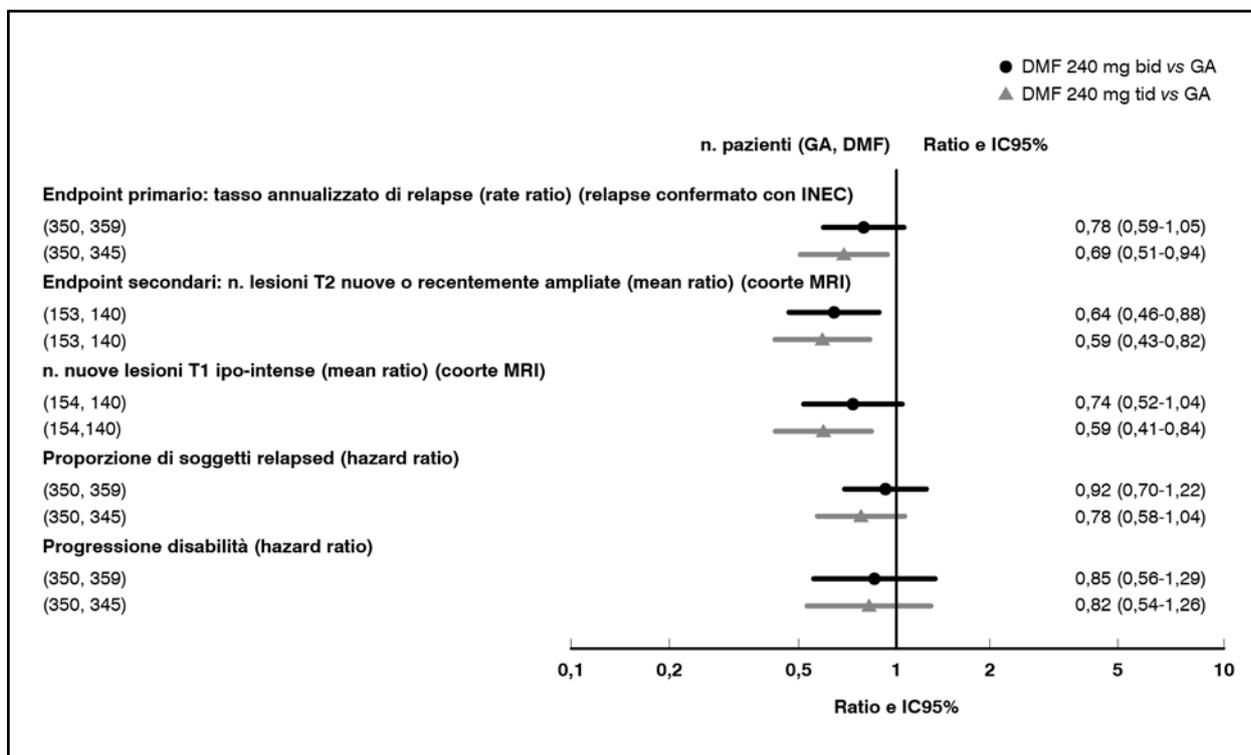
**Tabella XXXVIII.** Studio CONFIRM: confronto indiretto dell'efficacia di DMF vs GA [174]

la precoce e persistente efficacia del trattamento.

Anche GA ha dimostrato di ridurre il numero lesioni T1 ipo-intense, rispetto a placebo, dopo 2 anni di trattamento. Più specificamente, GA è stato associato a una riduzione del rischio a due anni del 41%, rispetto a placebo (p = 0,0020). Anche in questo caso l'effetto di riduzione dell'insorgenza delle lesioni T1 era stato registrato, seppur con un'entità mi-

nore, dopo il primo anno di trattamento (con una riduzione relativa del rischio rispetto al placebo del 30% con p = 0,0400) e si è resa successivamente più evidente durante il secondo anno con una riduzione del 55% (p = 0,0002) (Tabella XXXVI).

Infine, per quanto riguarda l'atrofia cerebrale questa si è osservata in maniera modesta e non statisticamente rilevante in tutti i gruppi in studio con una riduzione media del volume



**Figura 17.** Studio CONFIRM: confronto dei principali endpoint primari e secondari di efficacia, DMF vs GA (popolazione Intent-to-Treat) [174]

INEC = Independent Neurology Evaluation Committee

Nota: la popolazione Intent-To-Treat (ITT) è costituita da tutti i pazienti randomizzati che hanno ricevuto almeno una dose del trattamento in studio

cerebrale inferiore all'1% sia per i pazienti trattati con DMF e con GA che per i pazienti in placebo. Un lieve effetto sulla riduzione dell'atrofia cerebrale è stato tuttavia osservato solo nel gruppo trattato con DMF bid ( $p = 0,0600$ ; Tabella XXXVII).

#### Confronto indiretto tra DMF e GA

Nello studio CONFIRM è stata prevista l'inclusione di un braccio attivo di controllo con GA, in aggiunta al gruppo placebo. L'inclusione di una terapia già approvata per la SMRR ha consentito un confronto più appropriato del profilo rischio-beneficio di DMF.

La valutazione comparativa di DMF vs GA è stata condotta effettuando un confronto indiretto tra i due farmaci, basato sulla valutazione dell'efficacia e della sicurezza di ciascuna delle due terapie rispetto a placebo. Nel confronto indiretto, l'efficacia di DMF è risultata simile o maggiore rispetto a quella di GA (Tabella XXXVIII).

È stata inoltre effettuata una valutazione *post-hoc* diretta tra GA e DMF che ha mostrato un'efficacia maggiore del DMF al dosaggio di tre volte al giorno rispetto a GA nel ridurre l'ARR e la comparsa di nuove lesioni in T1, e di entrambi i dosaggi nel ridurre la comparsa di nuove lesioni in T2. I risultati sugli altri endpoint primari e secondari sono invece risultati sovrapponibili (Figura 17). Tuttavia va sottolineato che lo studio CONFIRM non era stato disegnato per avere la potenza statistica

necessaria per effettuare un confronto diretto tra i due farmaci.

#### Analisi per sottogruppi

Come nello studio DEFINE sono state condotte delle analisi per sottogruppi per valutare l'effetto del trattamento su specifiche coorti di pazienti con caratteristiche predefinite prima dell'inizio dello studio [176] (Figura 18 e Figura 19).

I gruppi predefiniti sono i medesimi utilizzati nello studio DEFINE. Un effetto consistente su entrambi i parametri clinici di efficacia è stato osservato nelle diverse categorie di pazienti per entrambi i dosaggi di farmaco. Tuttavia il farmaco sembra avere un effetto maggiore nei pazienti con età inferiore ai 40 anni, con un numero inferiore di ricadute nell'anno precedente il trattamento e con un EDSS inferiore. Infine sembra esserci un effetto minore nei pazienti con lesioni captanti il Gd alla RMN basale. Questi risultati sono tuttavia sovrapponibili a quanto osservato anche per i pazienti trattati con GA e infatti corrispondono, in generale, alle categorie di pazienti che rispondono meglio a trattamenti DMT.

Infine, come per lo studio DEFINE questi risultati vanno interpretati con cautela alla luce del basso numero di pazienti corrispondenti a ciascuna categoria che potrebbe ovviamente influenzare la significatività statistica (Figura 16).

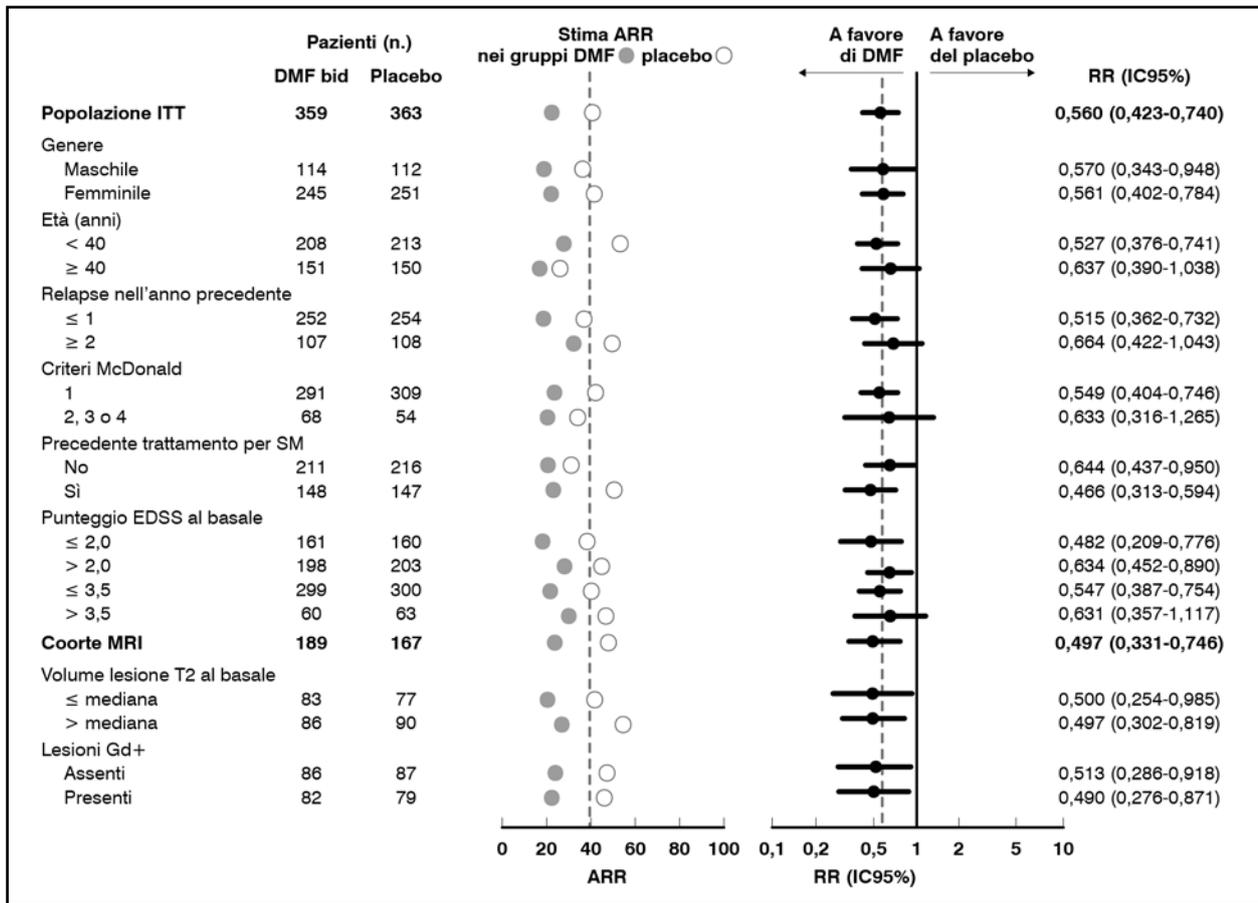


Figura 18. Studio CONFIRM, tasso annualizzato di ricadute: analisi per sottogruppi. Modificato da [176]

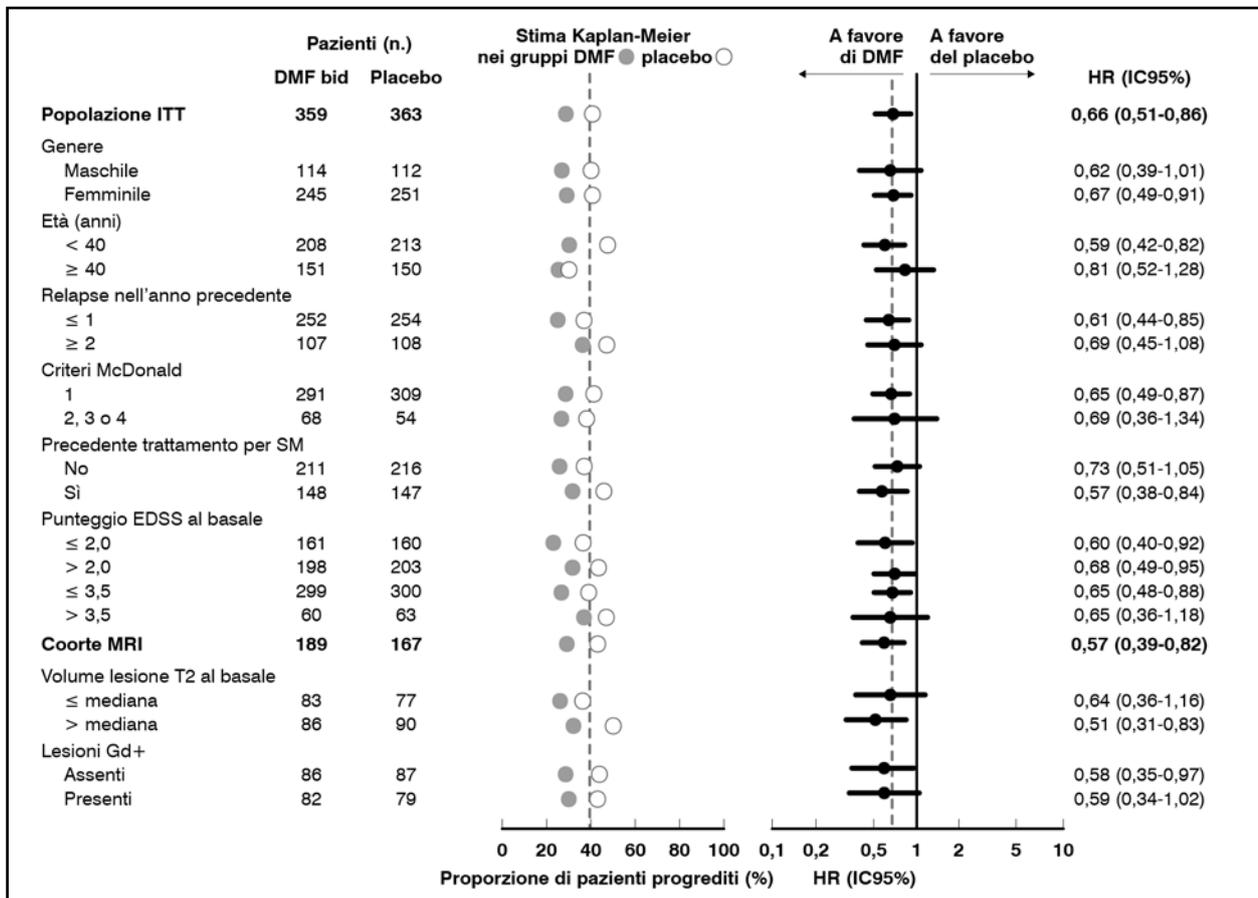


Figura 19. Studio CONFIRM, proporzione di pazienti con relapse a 2 anni: analisi per sottogruppi. Modificato da [176]

## Sicurezza

In generale l'incidenza di eventi avversi è stata simile in tutti i gruppi di trattamento (Tabella XXXIX). Gli eventi avversi riportati con maggior frequenza nel gruppo trattato con DMF rispetto a placebo sono stati: flushing, effetti collaterali gastrointestinali, infezioni delle alte vie respiratorie ed eritema (Tabella XL). In generale, l'incidenza di

eventi avversi seri è stata bassa (riportati da non più di due pazienti per ogni gruppo) e simile tra i diversi trattamenti. Anche l'interruzione del trattamento legato ad eventi avversi è stata simile e rispettivamente del 12% nei pazienti trattati con DMF ad entrambi i dosaggi rispetto al 10% dei pazienti trattati con GA e placebo. In generale, l'interruzione legata a ricadute di SM è stata più alta nel gruppo

N. di pazienti (%)	DMF 240 mg bid (n. = 359)	DMF 240 mg tid (n. = 344)	Totale DMF (n. = 703)	GA (n. = 350)	Placebo (n. = 363)
Qualunque AE, n. (%)	338 (94)	316 (92)	654 (93)	304 (87)	333 (92)
AE seri, n. (%)	61 (17)	54 (16)	115 (16)	60 (17)	79 (22)
AE severi, n. (%)	48 (13)	40 (12)	88 (13)	45 (13)	47 (13)
AE correlati al trattamento <sup>1</sup> , n. (%)	236 (66)	234 (68)	470 (67)	152 (43)	146 (40)
Interruzione del trattamento causata da AE, n. (%)	44 (12)	41 (12)	85 (12)	35 (10)	38 (10)

**Tabella XXXIX.** Studio CONFIRM: eventi avversi, popolazione valutata per la sicurezza [174]

AE = evento avverso

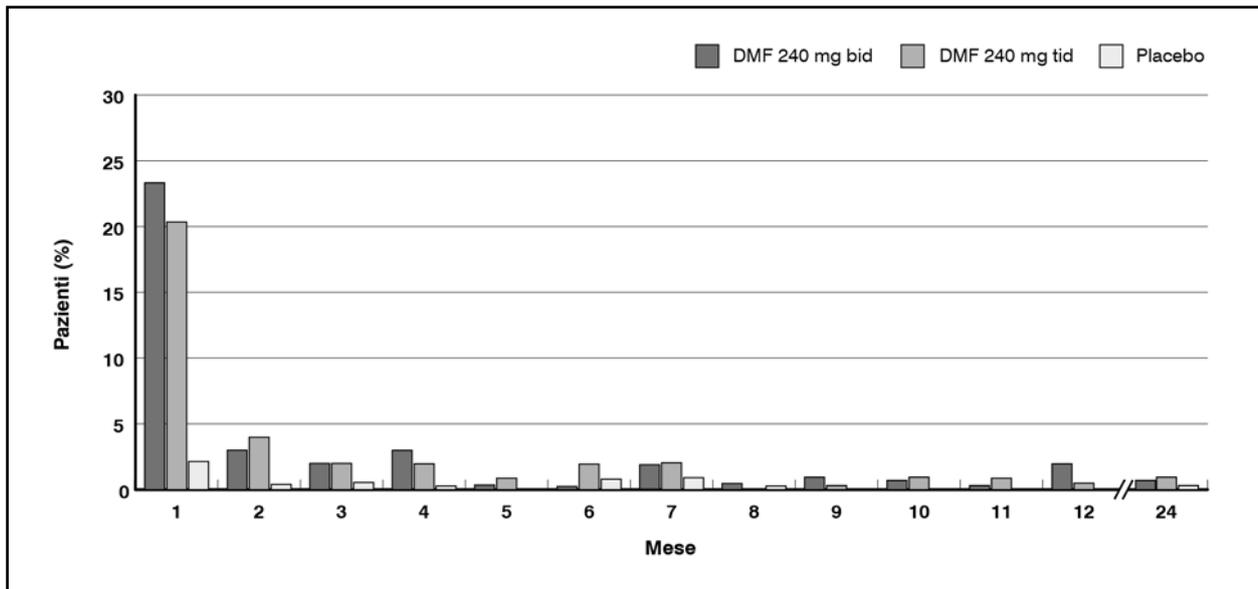
Nota: la popolazione valutata per la sicurezza è costituita da tutti i pazienti randomizzati che hanno ricevuto almeno una dose del trattamento in studio

<sup>1</sup> Definiti come "correlati" o "probabilmente correlati"

	Pazienti, n. (%)				
	DMF 240 mg bid (n. = 359)	DMF 240 mg tid (n. = 344)	Totale DMF (n. = 703)	GA (n. = 350)	Placebo (n. = 363)
Qualunque evento	338 (94)	316 (92)	654 (93)	304 (87)	333 (92)
Flushing	110 (31)	83 (24)	193 (27)	6 (2)	13 (4)
Ricaduta da SM	110 (31)	85 (25)	195 (28)	119 (34)	155 (43)
Naso-faringite	62 (17)	63 (18)	125 (18)	51 (15)	58 (16)
Emicrania	52 (14)	46 (13)	98 (14)	46 (13)	49 (13)
Diarrea	45 (13)	50 (15)	95 (14)	14 (4)	28 (8)
Fatica	37 (10)	33 (10)	70 (10)	30 (9)	33 (9)
Infezione delle alte vie respiratorie	36 (10)	47 (14)	83 (12)	27 (8)	34 (9)
Infezioni urinarie	52 (14)	41 (12)	93 (13)	46 (13)	42 (12)
Nausea	40 (11)	51 (15)	91 (13)	15 (4)	29 (8)
Mal di schiena	35 (10)	36 (10)	71 (10)	32 (9)	33 (9)
Dolore ai quadranti superiori dell'addome	36 (10)	33 (10)	69 (10)	4 (1)	17 (5)
Proteinuria	29 (8)	35 (10)	64 (9)	30 (9)	25 (7)
Dolore addominale	27 (8)	26 (8)	53 (8)	4 (1)	15 (4)
Artralgia	20 (6)	27 (8)	47 (7)	17 (5)	26 (7)
Influenza	20 (6)	25 (7)	45 (6)	15 (4)	22 (6)
Prurito	20 (6)	24 (7)	44 (6)	7 (2)	11 (3)
Parestesia	21 (6)	21 (6)	42 (6)	15 (4)	31 (9)
Vomito	25 (7)	23 (7)	48 (7)	8 (2)	13 (4)
Dolore alle estremità	21 (6)	26 (8)	47 (7)	21 (6)	29 (8)
Depressione	24 (7)	15 (4)	39 (6)	30 (9)	35 (10)
Eruzione cutanea	24 (7)	28 (8)	52 (7)	8 (2)	13 (4)
Hot flush	18 (5)	19 (6)	37 (5)	4 (1)	8 (2)
Aumento di alanina-amino-transferasi	16 (4)	22 (6)	38 (5)	20 (6)	25 (7)
Eritema	16 (4)	21 (6)	37 (5)	6 (2)	5 (1)

**Tabella XL.** Studio CONFIRM: incidenza di eventi avversi, popolazione valutata per la sicurezza [174]

Nota: la popolazione valutata per la sicurezza è costituita da tutti i pazienti randomizzati che hanno ricevuto almeno una dose del trattamento in studio



**Figura 20.** Studio CONFIRM: incidenza mensile di episodi di flushing, popolazione valutata per la sicurezza. Modificato da [174]  
 Nota: la popolazione valutata per la sicurezza è costituita da tutti i pazienti randomizzati che hanno ricevuto almeno una dose del trattamento in studio

placebo mentre nel gruppo trattato con DMF è stata più alta per episodi di flushing e per il gruppo trattato con DMF tid per eventi avversi gastrointestinali.

L'incidenza di flushing è stata del 31% nel gruppo trattato con DMF bid e del 24% nel gruppo tid rispetto al 4% del gruppo placebo e al 2% del gruppo trattato con GA. Tuttavia questi eventi avversi sono stati di entità lieve e moderata e la proporzione di pazienti che ha interrotto il trattamento per tale evento avverso è stata minima (inferiore al 3% con entrambi i dosaggi di DMF). Analogamente a quanto osservato nello studio DEFINE, il picco di incidenza di episodi di flushing è stato alto durante il primo mese per poi ridursi progressivamente ed attestarsi su valori inferiori o uguali al 4% per tutta la durata dello studio (Figura 20).

Anche gli eventi avversi gastrointestinali hanno mostrato un andamento simile con

un'incidenza maggiore durante il primo mese (rispettivamente del 19% e del 24% nei pazienti trattati con DMF bid e tid) e una progressiva e costante diminuzione dopo i primi mesi di trattamento rimanendo inferiori al 5% per l'intera durata dello studio (Figura 21). In generale l'incidenza di eventi avversi gastrointestinali è stata rispettivamente del 36% e del 41% nei pazienti trattati con DMF bid e tid rispetto al 26% ed al 15% dei pazienti trattati con placebo e GA. I sintomi riportati sono stati: diarrea, nausea e dolore nei quadranti addominali superiori, in generale sono tutti stati di entità lieve o moderata e l'interruzione del trattamento per tali sintomi è stata inferiore al 2%.

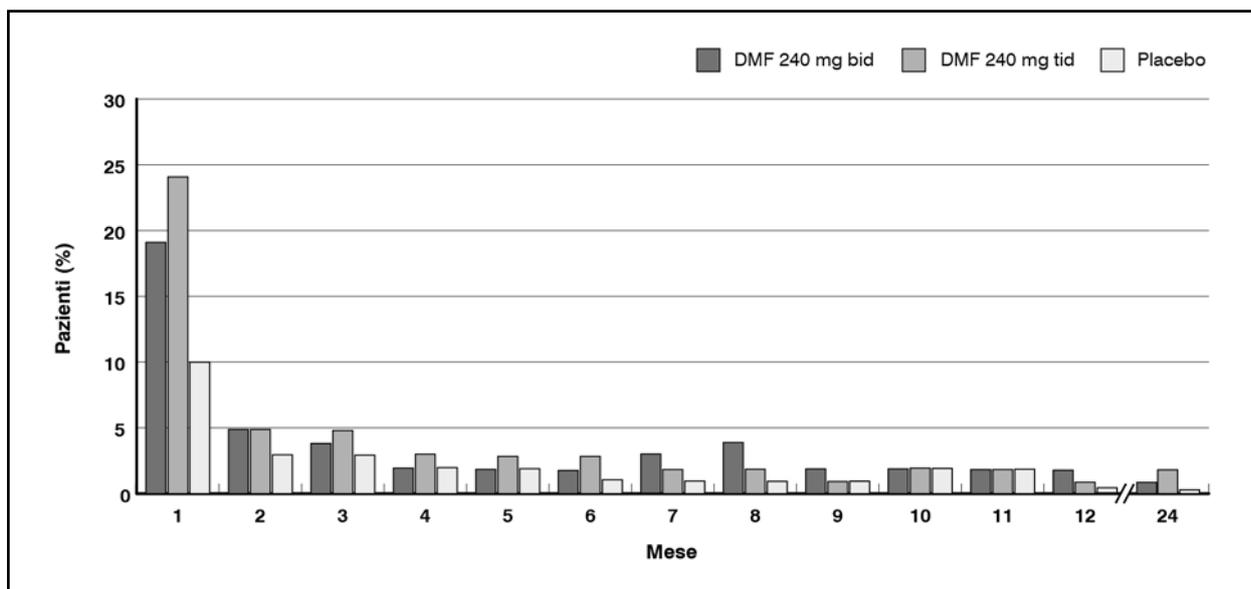
Negli studi registrativi per il trattamento degli eventi avversi gastrointestinali sono stati utilizzati dei farmaci sintomatici nel 19% dei pazienti trattati con DMF e nel 14% dei pazienti trattati con placebo [177]. Anche una consensus Delphi elaborata da un gruppo di clinici (n. = 30) che avevano partecipato agli studi registrativi (17% pazienti arruolati, n = 254), ha indicato alcuni farmaci sintomatici che potrebbero essere utili per la gestione dei disturbi gastrointestinali provocati da DMF [178] (Tabella XLI).

Gli eventi avversi gastrointestinali possono essere gestiti/trattati tenendo inoltre presenti le seguenti indicazioni presenti nell'RCP [2]:

- titolazione iniziale. La dose iniziale è di 120 mg due volte al giorno. Dopo sette giorni, la dose viene aumentata alla dose raccomandata di 240 mg due volte al giorno;
- la riduzione temporanea della dose a 120 mg due volte al giorno può ridurre

Evento	Trattamenti
Nausea e vomito	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inibitori della pompa protonica (es. omeprazolo)</li> <li>• Anti-H2 (es. cimetidina)</li> <li>• Metoclopramide (Plasil®)</li> <li>• Dimenidrinato (Xamamina®)</li> <li>• Domperidone (Peridon®)</li> </ul>
Dolori addominali	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inibitori pompa protonica (es. omeprazolo)</li> <li>• Anti-H2 (es. cimetidina)</li> </ul>
Diarrea	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antidiarroidici: loperamide (Imodium®), difenossilato, diosmectite (Diosmectal®)</li> </ul>
Nausea e vomito	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inibitori della pompa protonica (es. omeprazolo)</li> <li>• Anti-H2 (es. cimetidina)</li> <li>• Metoclopramide (Plasil®)</li> <li>• Dimenidrinato (Xamamina®)</li> <li>• Domperidone (Peridon®)</li> </ul>

**Tabella XLI.** Eventi avversi gastrointestinali associati all'impiego di DMF [178]



**Figura 21.** Studio CONFIRM: incidenza mensile di eventi avversi gastrointestinali, popolazione valutata per la sicurezza. Modificato da [174]  
Nota: la popolazione valutata per la sicurezza è costituita da tutti i pazienti randomizzati che hanno ricevuto almeno una dose del trattamento in studio

l'insorgenza di rossore (flushing) e di reazioni avverse gastrointestinali. Entro un mese, deve essere ripresa la dose raccomandata di 240 mg due volte al giorno;

- l'assunzione del DMF con il cibo può migliorare la tollerabilità in quei pazienti che possono essere soggetti a rossore o a reazioni avverse gastrointestinali.

Il consumo di elevate quantità di bevande ad alto tasso alcolico (più del 30% di alcol in volume) può provocare un aumento dei tassi di dissoluzione di DMF e può, quindi, accrescere la frequenza delle reazioni avverse gastrointestinali.

Anche l'incidenza di eventi avversi infettivi è stata in generale lievemente più alta tra i pazienti trattati con DMF ad entrambi i dosaggi (56% per entrambi i dosaggi) rispetto ai pazienti trattati con placebo o GA (50% in ciascun gruppo).

Le infezioni che si sono osservate con una frequenza lievemente superiore nei pazienti trattati con DMF sono state naso-faringiti, infezioni delle alte vie respiratorie sinusiti e gastroenteriti. Tuttavia le infezioni di grado severo sono state in generale estremamente basse (con un'incidenza variabile tra l'1% ed il 2%) e sostanzialmente sovrapponibili nei diversi gruppi di trattamento. Non sono state osservate infezioni opportunistiche. Durante lo studio sono state riportate 5 neoplasie di cui una nel gruppo placebo e 4 nel gruppo trattato con GA. Non sono stati riportati casi di neoplasie nel gruppo di pazienti trattati con DMF.

Infine come nello studio DEFINE si è osservata una diminuzione della conta linfocitaria e dei globuli bianchi totali rispettivamente

	Pazienti, n. (%)		
	Totale DMF (n. = 703)	GA (n. = 351)	Placebo (n. = 363)
Infezioni, n. (%)	291 (56)	175 (50)	183 (50)
Infezioni serie, n. (%)	14 (2)	4 (1)	5 (1)
Infezioni opportunistiche, n. (%)	0	0	0

**Tabella XLII.** Studio CONFIRM: incidenza di infezioni, popolazione valutata per la sicurezza [174]

Nota: la popolazione valutata per la sicurezza è costituita da tutti i pazienti randomizzati che hanno ricevuto almeno una dose del trattamento in studio

del 32% e del 12% per i pazienti trattati con DMF bid e del 28% e dell'11% per i pazienti che avevano ricevuto DMF tid. Questa diminuzione è stata osservata durante il primo anno per poi stabilizzarsi e rimanere entro i valori di normalità. Leucopenia di grado 2 o linfopenia di grado 3 è stata osservata rispettivamente nel 10% e nel 5% dei pazienti trattati con DMF bid e nel 7% e 4% dei pazienti trattati con DMF tid rispetto a meno dell'1% nel gruppo placebo o GA. Un solo paziente del gruppo trattato con DMF al dosaggio tid ha interrotto lo studio per un evento avverso associato a leucopenia. Alterazioni significative della funzionalità epatica (con incrementi superiori a tre volte il range di normalità) sono state simili tra i diversi gruppi di trattamento.

L'analisi di Kaplan-Meier a 96 settimane ha evidenziato un 25° percentile del tempo alla prima ricaduta di 72 settimane nel gruppo DMF bid, rispetto 30 settimane nel gruppo placebo. Non è stato possibile stimare il 25° percentile nel gruppo di trattamento con DMF tid (comunque > 96 settimane) in quanto

meno del 25% dei pazienti in questo gruppo ha accusato una ricaduta alla fine del periodo di osservazione. Il 25° percentile del tempo alla prima ricaduta è stato significativamente maggiore tra i pazienti trattati con GA (~57 settimane) rispetto a quello del gruppo randomizzato a placebo (30 settimane).

### POOLED ANALYSIS

Per verificare l'efficacia del trattamento con DMF è stata condotta un'analisi integrata (prespecificata nel piano di analisi statistica dello studio CONFIRM e condotta prima dell'apertura del cieco di tale studio), dei due studi di fase III, DEFINE e CONFIRM [179]. Ciò ha permesso di ampliare il campione della popolazione in studio con il vantaggio sia di ottenere una stima più accurata dell'effetto del trattamento rispetto ai singoli studi, sia di offrire la possibilità di valutare la consistenza dell'efficacia del farmaco in sottogruppi di pazienti con caratteristiche diverse (definite prima dell'inizio dello studio). Un'analisi integrata è stata resa possibile grazie alle analogie di ordine metodologico (tipologia di studio, valutazione degli endpoint di efficacia nel corso dello studio), delle caratteristiche della popolazione studiata (sostanziale sovrapposizione dei criteri di inclusione ed esclusione dei singoli studi), e dell'utilizzo dello stesso tipo di trattamento (sia per quanto riguarda il DMF ed i suoi singoli dosaggi che l'utilizzo di un gruppo placebo).

Inoltre prima di effettuare questa analisi integrata è stata effettuata una valutazione delle caratteristiche demografiche e cliniche delle due popolazioni in studio, così come dei risultati degli endpoint primari, secondari e terziari, allo scopo di verificare la consistenza e confermare la fattibilità dell'analisi aggregata.

### Risultati

La popolazione utilizzata per l'analisi intention to treat è stata di 2.301 pazienti randomizzati in tre gruppi di trattamento. Rispettivamente i pazienti sono stati: 771 nel gruppo placebo e 769 e 761 nel gruppo DMF bid e tid. In generale, il sottogruppo di pazienti che ha partecipato allo studio di RMN encefalo per valutare l'effetto del trattamento su parametri neuroradiologici di attività di malattia è stato di 1.046 pazienti. Circa il 78% dei pazienti ha concluso lo studio. Un maggior numero di pazienti nel gruppo placebo rispetto ai pazienti trattati con DMF ad entrambi i dosaggi, ha interrotto prematuramente lo studio o è passato ad un trattamento alternativo per la SM per mancanza di efficacia.

L'analisi aggregata dei dati degli studi DEFINE e CONFIRM ha confermato l'effetto

di entrambi i dosaggi di DMF nel ridurre significativamente l'ARR a 2 anni (con una riduzione relativa rispetto al placebo del 49% per entrambi i gruppi;  $p < 0,0001$ ). Inoltre ha confermato la riduzione del rischio di sviluppare ricadute nei pazienti trattati con DMF ad entrambi i dosaggi rispetto a placebo. In particolare, la proporzione di pazienti con almeno una ricaduta di malattia è stata del 28% e del 25% nei gruppi trattati con DMF bid e tid rispetto al 44% del gruppo placebo ( $p < 0,0010$ ).

L'analisi integrata ha inoltre mostrato la consistenza dei risultati nei singoli studi analizzati.

L'analisi aggregata degli studi DEFINE e CONFIRM ha confermato anche un effetto del farmaco nel ridurre la progressione di disabilità confermata a 12 settimane. In generale, il trattamento con DMF bid ha ridotto la probabilità di un accumulo progressivo di disabilità, a due anni di osservazione, del 32% rispetto placebo ( $p = 0,0034$ ) e il trattamento con DMF tid del 30% ( $p = 0,0059$ ). Un analogo risultato è stato osservato considerando la progressione di disabilità confermata a 24 settimane. L'effetto del farmaco sulla disabilità era già stato confermato nello studio DEFINE ma non nello studio CONFIRM, probabilmente per una minor incidenza di progressione di disabilità nel gruppo placebo dello studio CONFIRM (17% rispetto al 27% dello studio DEFINE).

Inoltre, l'analisi integrata ha confermato l'importante efficacia del DMF sui parametri di attività di malattia evidenziati alla RMN encefalo, già evidenti nei singoli studi. La riduzione del numero di nuove lesioni in T2 rispetto a placebo è stata del 78% e del 73% per DMF bid e tid ( $p < 0,0001$  per entrambi i confronti).

Infine, il trattamento con DMF bid e tid ha ridotto il rischio di sviluppare di lesioni captanti il Gd dell'83% ( $p < 0,0001$ ) e del 70% ( $p < 0,0001$ ), rispettivamente. La proporzione di pazienti liberi da lesioni captanti durante i due anni di studio è stata rispettivamente 87% e 83% per la somministrazione bid e tid rispetto al 62% osservato nel gruppo placebo. Lo stesso importante effetto è stato osservato sul rischio di sviluppare nuove lesioni ipo-intense in T1 (*black holes*), ridotto rispettivamente del 65% e del 64% nei pazienti trattati con DMF bid e tid rispetto a placebo ( $p < 0,0001$ ).

Infine, sono state ripetute le analisi per sottogruppi di pazienti già condotte nei singoli studi. Seppur con minime differenze, l'efficacia del farmaco sull'incidenza di ricadute di malattia e sui parametri di RMN encefalo è stata confermata in tutti i sottogruppi

di pazienti mentre un effetto inferiore è stato evidenziato in generale per la riduzione dell'accumulo di disabilità sostenuta di malattia con un effetto minore in pazienti con età maggiore, precedente in trattamento con un farmaco immunomodulante e con livelli di disabilità maggiori nel momento dell'inclusione nello studio. Questo risultato è in parte ovviamente legato ad un minor numero di eventi osservati che rendono più difficile la dimostrazione di una significatività statistica ed in parte alla storia naturale di malattia in cui pazienti con storia di malattia più lunga ed età maggiore sono più propensi a sviluppare una progressione di malattia. In generale, l'analisi integrata ha quindi confermato la consistenza dei dati ottenuti nei singoli studi dimostrando l'importante efficacia del trattamento in particolare sull'attività infiammatoria di malattia.

### **EFFICACIA E SAFETY DI DMF NEL LUNGO TERMINE**

Lo studio ENDORSE è lo studio di estensione in aperto degli studi registrativi DEFINE e CONFIRM, per valutare efficacia e sicurezza di DMF nel lungo termine. Al termine di DEFINE e CONFIRM i pazienti che erano in placebo o GA sono passati a DMF (bid o tid in base a una ri-randomizzazione), mentre i pazienti che erano in DMF hanno proseguito il trattamento. ENDORSE ha una durata di 12 anni ed è attualmente in corso. Un'analisi *ad interim* a 5 anni dell'ENDORSE (2 anni DEFINE/CONFIRM; 3 anni ENDORSE) [180] mostra il mantenimento dell'efficacia nei pazienti trattati con DMF per 5 anni e il miglioramento dell'ARR nei pazienti passati da placebo o GA a DMF. Sul parametro progressione di disabilità mantenuta a 24 settimane, al termine del follow-up, una bassa percentuale di pazienti è andata in progressione di disabilità (18,6% nel gruppo trattato continuativamente con DMF). I pazienti trattati con DMF per 5 anni hanno inoltre sviluppato un ridotto numero di nuove lesioni. Il 63% dei pazienti che avevano assunto DMF fin dall'inizio era libero da nuove o allargate lesioni in T2, l'88% era libero da lesioni Gd+. Inoltre, nei 5 anni di follow-up, la perdita di volume cerebrale nei pazienti che hanno assunto DMF da subito è risultata sovrapponibile a quella dei volontari sani.

Il profilo di sicurezza di DMF osservato nell'analisi *ad interim* a 5 anni dello studio ENDORSE conferma quanto osservato durante gli studi registrativi. Gli eventi avversi più comuni si sono confermati essere flushing, diarrea e dolori addominali, più fre-

quenti nei pazienti che provenivano da placebo o GA, rispetto a quelli già in trattamento con DMF. Riguardo alle infezioni serie, un caso di PML è stato segnalato nell'ottobre 2014 in un paziente dell'ENDORSE trattato con DMF bid. Il paziente aveva una linfopenia severa (grado 3) e prolungata (oltre 3,5 anni di durata). Ad oggi si sono verificati altri 3 casi di PML nel post marketing, tutti accomunati da linfopenia prolungata, e l'RCP è stata aggiornata di conseguenza (vedi relativo paragrafo).

### **CONCLUSIONI**

L'efficacia e la sicurezza di DMF sono state confermate in un ampio programma di sviluppo clinico e dall'esperienza post-marketing, che hanno visto coinvolti complessivamente oltre 215.000 pazienti esposti al farmaco in tutto il mondo [75]. Complessivamente, i risultati degli studi registrativi hanno dimostrato che, nei pazienti con SMRR, il trattamento con DMF riduce le recidive, la progressione della disabilità e le nuove lesioni cerebrali, accompagnandosi a un profilo di sicurezza e tollerabilità favorevole.

I dati derivanti dalle analisi post-hoc degli studi registrativi su sottogruppi di pazienti e dallo studio ENDORSE confermano ulteriormente l'ampia e solida efficacia e il profilo di sicurezza di DMF.

In particolare fra le analisi post-hoc una, condotta sui dati aggregati di DEFINE e CONFIRM [181], ha mostrato come DMF sia ancora più efficace sui pazienti di recente diagnosi (intesi come pazienti con SMRR diagnosticata da non più di un anno e nessun trattamento precedente con DMT). In tale gruppo di pazienti, dopo 2 anni di trattamento, l'ARR si è significativamente ridotto del 56% rispetto a placebo e il rischio di progressione di disabilità confermata a un intervallo di 12 settimane si è ridotto del 71% rispetto a placebo ( $p < 0,0001$ ). Il trattamento con DMF ha significativamente ridotto, rispetto al placebo, anche il numero di nuove lesioni nelle sequenze pesate in T2 e il numero di lesioni con potenziamento dopo Gd. In particolare, a due anni di osservazione, il numero di nuove lesioni in T2 nei pazienti di recente diagnosi trattati con DMF bid è risultato ridotto rispetto a placebo dell'80% nei pazienti che ricevevano la somministrazione due volte al giorno, e il numero di lesioni captanti il Gd del 92%.

I risultati dell'analisi *ad interim* dello studio ENDORSE, oltre a confermare l'efficacia e la sicurezza di DMF nel lungo termine, mostrano come il trattamento precoce con DMF sia associato a una minore frequenza di rica-

dute e a un ridotto rischio di progressione di disabilità a 5 anni rispetto ai pazienti trattati inizialmente con GA o placebo [181]. In conclusione, dal punto di vista clinico DMF è una moderna terapia orale immunomodulante per la SMRR che associa ampia efficacia, buona sicurezza e soddisfacente tollerabilità [182].

# Revisione degli studi farmacoeconomici e dei report HTA

## ANALISI FARMACOECONOMICHE IN ITALIA

Ad oggi sono disponibili due articoli farmacoeconomici che hanno valutato DMF vs le alternative terapeutiche indicate in SMRR, relativamente al contesto italiano. Le pubblicazioni disponibili riguardano un'analisi di costo-efficacia [183] e un'analisi di budget impact [184].

### Analisi di costo-efficacia

L'obiettivo dell'analisi di costo-efficacia [183] è stato di valutare DMF rispetto alle alternative farmacologiche indicate per il trattamento di prima linea della SMRR, nella prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano. È stato adattato un modello di costo-efficacia, che impiega uno schema di Markov, per valutare i costi e gli outcome clinici associati alle seguenti terapie: i) DMF orale; ii) IFN $\beta$ -1a intramuscolare (IFN $\beta$ -1a, IM); iii) IFN $\beta$ -1a sottocutaneo, a due differenti dosaggi (IFN $\beta$ -1a, SC 22  $\mu$ g e SC 44  $\mu$ g); iv) IFN $\beta$ -1b sottocutaneo (IFN $\beta$ -1b, SC); v) glatiramer acetato sottocutaneo (GA SC 20 mg); vi) teriflunomide orale (TER). Il modello di Markov utilizzato per la conduzione dell'analisi ha consentito di valutare gli effetti di progressione della disabilità,

delle ricadute e degli eventi avversi associati al trattamento, sui costi diretti sanitari e sulla sopravvivenza aggiustata per la qualità di vita di una coorte ipotetica italiana di pazienti affetti da SMRR, su un orizzonte temporale di 50 anni (*lifetime*). I dati per la comparazione dell'efficacia sono stati derivati da una elaborazione della *mixed treatment comparison* (MTC) pubblicata da Hutchinson [185]. I costi diretti sanitari associati a DMF sono stati pari a € 276.500 per paziente, con un beneficio clinico di 19,50 anni di vita guadagnati (*Life Year* – LY) e 6,55 anni di vita guadagnati aggiustati per la qualità della vita (*Quality-Adjusted Life Year* – QALY). DMF è risultato dominante rispetto a IFN $\beta$ -1a SC 44  $\mu$ g perché più efficace in termini di sopravvivenza aggiustata per la qualità di vita e meno costoso. Il rapporto incrementale di costo-efficacia (ICER) di DMF rispetto alle altre alternative incluse nell'analisi varia nell'intervallo compreso tra € 11.272 per QALY guadagnato (DMF vs IFN $\beta$ -1b SC) e € 23.409 per QALY guadagnato (DMF vs TER). La Figura 22 evidenzia i risultati completi di questa analisi.

L'analisi di sensibilità probabilistica, condotta simultaneamente sui dati clinici ed economici, ha evidenziato che la probabilità di DMF di essere costo-efficace al di sotto di

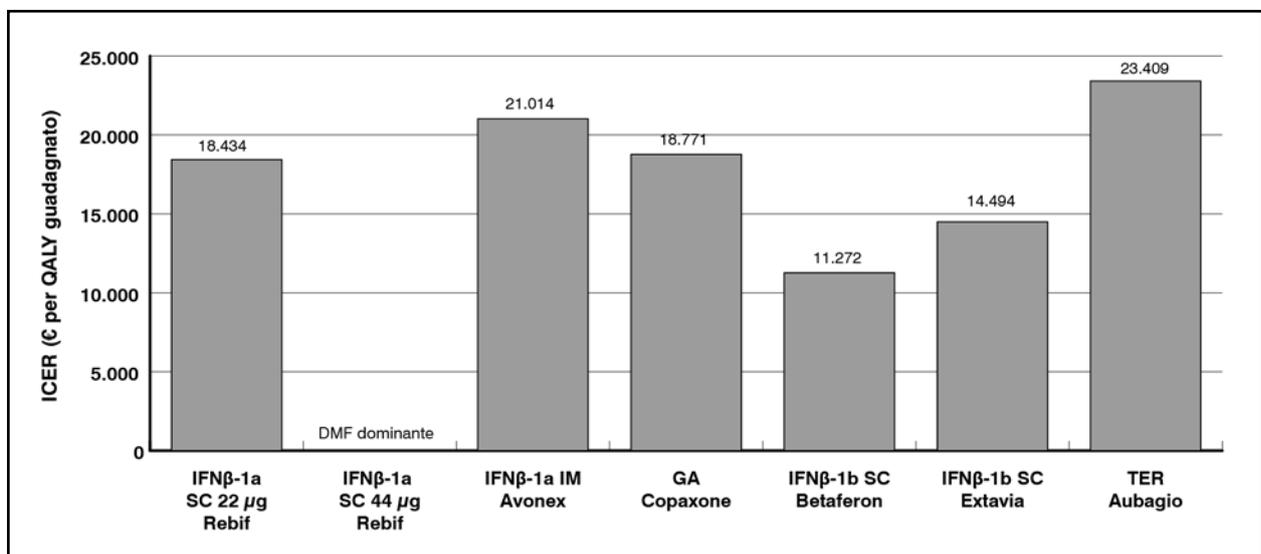


Figura 22. Risultati dell'analisi di costo-efficacia italiana [183]: DMF vs alternative terapeutiche

una soglia di accettabilità (*Willingness To Pay* – WTP) di € 50.000 per QALY guadagnato, varia nell'intervallo compreso tra il 70% (DMF vs TER) e il 93% (DMF vs IFNβ-1b, SC).

Gli autori dell'analisi concludono che DMF è un'alternativa efficace ed efficiente per il trattamento della SMRR in Italia rispetto alle altre terapie di prima linea incluse nella valutazione economica.

Tra i principali limiti dello studio, gli autori citano:

- l'assenza di dati di confronto diretto tra DMF e gli altri farmaci, che ha determinato la necessità di utilizzare dati provenienti da una *mixed treatment comparison*;
- il non aver sviluppato un modello basato su un endpoint composito che misuri sia l'assenza di attività clinica (definita come assenza di ricadute e assenza di progressione) che di attività rilevata dalla risonanza magnetica. Un modello del genere avrebbe, infatti, permesso un approccio probabilmente più adeguato per stimare i benefici clinici (e conseguentemente economici) del trattamento farmacologico, rispetto agli attuali modelli di costo-efficacia che valutano le componenti di progressione della disabilità e l'effetto delle ricadute.

### Analisi di budget impact

L'obiettivo dell'analisi di budget impact [184] è stato quello di valutare l'impatto

economico di DMF sui costi diretti sanitari sostenuti dal SSN Italiano per il trattamento dei pazienti affetti da SMRR. Per questo tipo di analisi è stato impiegato un modello di budget impact che ha consentito di confrontare due scenari alternativi: i) uno scenario definito caso-base (o Scenario A), nel quale DMF non è disponibile per il trattamento della SMRR; rispetto a ii) uno scenario definito caso-alternativo (o Scenario B), nel quale DMF è disponibile per il trattamento della SMRR. Per entrambi questi scenari, sono stati calcolati i seguenti costi diretti sanitari per la popolazione italiana affetta da SMRR in studio: i) costo della terapia farmacologica; ii) costo di somministrazione della terapia; iii) costo per il monitoraggio; iv) costo di gestione delle ricadute; v) costo di gestione degli eventi avversi correlati alla terapia farmacologica. I costi diretti sanitari sono stati misurati su un orizzonte temporale di tre anni. L'impatto delle ricadute associato ai diversi trattamenti farmacologici è derivato da una elaborazione della MTC pubblicata da Hutchinson [185]. Il numero di soggetti affetti da SMRR è stato stimato utilizzando i dati di prevalenza e incidenza relativi alla realtà italiana. In base a queste assunzioni, è stata stimata una numerosità di 35.100 all'anno 1, 36.800 all'anno 2 e 38.700 all'anno 3.

La Tabella XLIII mostra i risultati complessivi dell'analisi di budget impact. Alle condizioni di prezzo e di impiego descritte, gli autori stimano che l'introduzione di DMF (caso-alter-

		Costi (mln €)			
	Scenario	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Totali
Trattamento farmacologico	A	302,57	350,53	392,35	1.045,45
	B	302,45	346,53	380,22	1.029,20
	Differenza (B-A)	-0,12	-4,01	-12,13	-16,25
Somministrazione e monitoraggio	A	25,15	28,88	32,08	86,11
	B	24,87	28,10	30,78	83,75
	Differenza (B-A)	-0,28	-0,78	-1,30	-2,35
Ricadute	A	78,07	81,27	82,34	241,68
	B	77,16	79,70	81,16	238,02
	Differenza (B-A)	-0,91	-1,58	-1,17	-3,66
Eventi avversi	A	0,75	0,90	1,03	2,68
	B	0,77	0,93	1,05	2,76
	Differenza (B-A)	0,02	0,04	0,02	0,08
Totale	A	406,53	461,58	507,80	1.375,91
	B	405,25	455,26	493,22	1.353,73
	Differenza (B-A)	-1,28	-6,32	-14,58	-22,18

**Tabella XLIII.** Risultati dell'analisi di budget impact italiana [184]

Scenario A = DMF non disponibile

Scenario B = DMF disponibile

nativo) determini una riduzione dell'impatto sul budget sanitario, rispetto allo scenario di assenza di disponibilità (caso-base). L'impatto economico complessivo è risultato pari a € 1.376 mln nel caso-base e € 1.354 mln nel caso-alternativo (differenza assoluta = -€ 22 mln; differenza relativa = -1,6%). La riduzione dell'impatto sul budget è prevalentemente attribuibile ad una riduzione del costo complessivo di gestione delle ricadute nel corso dei tre anni e all'uso posticipato dei farmaci di seconda linea. Numericamente, l'introduzione di DMF determina una riduzione di circa 1.840 ricadute in tre anni (-1,5% vs il caso-base, in cui DMF non è disponibile per il trattamento della SMRR).

I risultati di questa analisi di budget impact confermano la sostenibilità economica dell'uso di DMF in Italia per il trattamento dei pazienti adulti affetti da SMRR.

Analogamente a quanto riportato per l'analisi di costo-efficacia, il principale limite dell'analisi di budget impact è l'impiego di dati di efficacia che derivano da un confronto indiretto data la mancanza di studi di confronto diretto fra DMF e le altre alternative per il trattamento della SMRR.

## ANALISI FARMACOECONOMICHE INTERNAZIONALI

### Studi pubblicati

Ad oggi, il numero di valutazioni farmacoeconomiche condotte su DMF è piuttosto limitato. La ricerca condotta si è focalizzata su studi che confrontassero farmaci indicati per la medesima linea terapeutica.

È stato individuato un lavoro pubblicato su riviste indicizzate: l'analisi di costo-efficacia condotta da Zhang et al. nel 2014 [186], relativa alla realtà statunitense.

Lo studio Zhang ha confrontato il profilo di costo-efficacia dei seguenti farmaci: i) fingolimod; ii) teriflunomide; iii) DMF; iv) IFN $\beta$ -1a IM, per il trattamento di prima linea della SMRR. L'analisi è stata condotta utilizzando un modello di Markov che ha misurato costi ed effetti clinici delle terapie DMT, adottando la prospettiva sociale US. I costi e gli effetti sono stati valutati su

un orizzonte temporale di 5 anni. Il modello ha previsto il trattamento di un'ipotetica coorte di pazienti SMRR con una delle alternative in studio, fino a interruzione della terapia per: i) perdita di efficacia (progressione della malattia) e/o ii) occorrenza di eventi avversi seri. In caso di interruzione della terapia di prima linea, il modello prevedeva una transizione al trattamento di seconda linea con natalizumab e, in terza battuta, una transizione al trattamento sintomatico della SMRR, senza impiego di DMT.

Gli indicatori di costo-efficacia usati per confrontare il profilo di costo-efficacia dei DMT sono stati l'*incremental net monetary benefit* (INMB) e l'*incremental cost effectiveness ratio* (ICER). La soglia di accettabilità di WTP definita per lo studio è stata di US\$ 150.000 (valuta 2012), in linea con le raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. La robustezza dell'analisi è stata valutata impiegando le tecniche di analisi di sensibilità univariata e multivariata probabilistica. I dati di efficacia di questo studio sono stati estrapolati dai trial clinici randomizzati di fase III condotti sui farmaci oggetto dell'analisi.

DMF è risultato il trattamento *disease-modifying* dominante per il trattamento di prima linea della SMRR. DMF è, infatti, risultato il farmaco associato al costo-terapia più basso e alla sopravvivenza aggiustata per la qualità di vita più elevata. La Tabella XLIV riassume i principali risultati dell'analisi. Le analisi di sensibilità a una via hanno dimostrato una certa variabilità dei risultati in base alla variazione dei costi di acquisizione della terapia e all'orizzonte temporale adottato, pur rimanendo DMF l'opzione terapeutica favorevole nella quasi totalità delle analisi.

L'analisi di sensibilità probabilistica ha dimostrato una buona robustezza dell'analisi del caso-base, con DMF costo-efficace nel 90% delle simulazioni, considerando una WTP di US\$ 150.000.

In conclusione, gli autori sostengono, in generale, il valore delle nuove terapie orali per il trattamento di prima linea della SMRR, e in particolare, il ruolo di DMF tra le terapie orali.

Farmaco	Costi (US\$)	QALY	NMB (US\$)	INMB (US\$) vs IFN $\beta$ -1a IM	ICER vs IFN $\beta$ -1a IM (US\$/QALY guadagnato)	ICER vs DMF (US\$/QALY guadagnato)
IFN $\beta$ -1a IM	223.606	3,34	276.745	-	-	Dominato
Teriflunomide	226.085	3,68	326.525	49.780	7.115	Dominato
Fingolimod	239.947	3,69	313.312	36.567	46.328	Dominato
DMF	200.145	3,72	357.356	80.611	Dominante	-

Tabella XLIV. Studio Zhang: risultati dell'analisi farmacoeconomica [186]

Tra le principali limitazioni dello studio, gli autori menzionano:

- l'impiego di dati di efficacia (hazard ratio), di progressione della malattia, tasso di ricaduta e interruzione del trattamento derivanti dagli studi clinici di fase III, senza che sia stato sviluppato un confronto indiretto e sia stata testata la validità esterna (livello di confrontabilità) degli studi;
- l'impiego di dati di efficacia di trial clinici con follow-up ridotto, tipicamente dati a 24 mesi, per derivare l'efficacia a 5 anni;
- l'impiego di parametri di progressione di malattia datati, riferiti ai registri di patologia London Ontario, che si riferiscono a pazienti trattati circa un ventennio fa;
- l'assenza di monetizzazione degli eventi avversi nonostante il loro impatto fosse stato considerato in termini di impatto sulla qualità della vita;
- l'assenza di glatiramer acetato tra le alternative testate nell'analisi.

### Altre evidenze farmaco-economiche

Relativamente al contesto europeo, diverse analisi sono state recentemente condotte e presentate come poster al 18° congresso europeo dell'ISPOR [186-190]. Anche in questo caso, i risultati riportati si focalizzano

sui confronti tra farmaci tutti indicati per la medesima linea terapeutica. La Tabella XLV riassume sinteticamente i risultati salienti degli studi. Da queste analisi emerge, complessivamente, un profilo di costo-efficacia favorevole al DMF vs le altre opzioni terapeutiche di prima linea (DMF dominante o costo-efficace al di sotto della soglia di accettabilità definita a livello nazionale). L'unico risultato parzialmente discordante è relativo a un'analisi di costo-efficacia condotta in Finlandia [191]. Nel confronto vs teriflunomide, DMF è risultato più efficace, ma con un ICER associato di circa € 78.000 per QALY guadagnato, al di sopra della soglia di accettabilità fissata a livello nazionale (€ 50.000 per QALY guadagnato). Dai dati riportati nel poster non è stato possibile desumere la fonte dei dati clinici e la prospettiva d'analisi, elementi che rendono difficile una valutazione comparativa rispetto ad altre analisi.

### PRINCIPALI ASSESSMENT TECNOLOGICI CONDOTTI A LIVELLO INTERNAZIONALE

Nel triennio precedente alla stesura del presente report, DMF è stato valutato da diverse Commissioni Scientifiche e Agenzie HTA

Autore	Paese	Sponsor	Tipo di analisi	Alternative	Sommario dei risultati	Robustezza analisi sensibilità	Commenti
Gasche G, et al. [187]	Spagna	Biogen	Costo-efficacia (30 anni), prospettiva payer	DMF vs terapie farmacologiche di 1° linea <sup>1</sup>	DMF è costo-efficace (ICER < € 30.000/QALY) vs IFNβ-1b SC, GA, TER, IFNβ-1a IM DMF non è costo-efficace (ICER > € 30.000/QALY) vs IFNβ-1a SC 22 μg	Moderata	Confronto fra DMF e farmaci di 1° linea
Granfeldt D, et al. [188]	Svezia	Biogen	Costo-efficacia (30 anni), prospettiva payer e società	DMF vs IFNβ-1b SC (1° linea)	DMF domina IFNβ-1b SC (in entrambe le prospettive)	Buona	Solo un confronto vs IFNβ-1b
Miguel LS, et al. [189]	Portogallo	Biogen	Costo-efficacia (50 anni), prospettiva payer	DMF vs GA (1° linea)	DMF è costo-efficace (ICER < € 30.000/QALY) vs GA	Non condotta	Solo un confronto vs GA
Olsen J, et al. [190]	Danimarca	Biogen	Costo-efficacia (30 anni), prospettiva payer e società	DMF vs TER (1° linea)	DMF domina TER (in entrambe le prospettive)	Moderata	Solo un confronto vs TER
Soini E, et al. [191]	Finlandia	Genzyme	Costo-efficacia (20 anni), prospettiva non specificata	TER vs terapie farmacologiche di 1° linea	TER domina IFNβ-1b SC, IFNβ-1a SC 44 μg, IFNβ-1a IM DMF ha un ICER di € 78.000/QALY vs TER (sopra soglia di accettabilità di € 50.000 QALY)	Buona	DMF associato alla migliore efficacia

**Tabella XLV.** Sintesi dei risultati delle valutazioni economiche presentate al 18° Congresso Europeo ISPOR [187-191]

<sup>1</sup> Lo studio prevedeva anche confronti con farmaci di seconda linea ma, per quanto detto prima, si è scelto di focalizzarsi sui confronti tra farmaci della stessa linea terapeutica (DMF indicato in prima linea)

deputate allo sviluppo di raccomandazioni sull'impiego, e/o alla concessione della rimborsabilità del trattamento.

### Valutazione del NICE e dell'SMC

Il NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [192] e l'SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [193], due tra le più autorevoli Agenzie HTA, considerano dimostrata la superiorità di DMF rispetto a

IFN e GA nel ridurre l'impatto delle ricadute, così come evidenziato dall'MTC [185]. Sempre come emerge dall'MTC, l'SMC ritiene che DMF abbia una efficacia nel ridurre l'impatto delle ricadute paragonabile a fingolimod [185]. DMF è stato raccomandato dalle due Agenzie con la sola restrizione, da parte dell'Inghilterra, di limitare l'indicazione alla SMRR non ad alta attività (Tabella XLVI).

Paese	Anno di pubblicazione	Sintesi dei risultati
Inghilterra e Galles [192]	2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>DMF è raccomandato per il trattamento della SMRR non ad alta attività</li> <li>DMF è più efficace vs IFN e GA nel ridurre l'impatto delle ricadute (da MTC)</li> <li>DMF è similmente efficace vs IFN e GA nel ridurre l'impatto della disabilità (da MTC)</li> <li>L'evidenza a sostegno del trattamento dei pazienti SMRR ad alta attività è limitata</li> <li>L'ICER di DMF rispetto ai DMT di prima linea è plausibilmente minore di £ 27.700 per QALY guadagnato</li> </ul>
Scozia [193]	2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>DMF è raccomandato per il trattamento della SMRR</li> <li>DMF ha dimostrato un'efficacia statisticamente maggiore di IFN e GA nel ridurre l'impatto delle recidive (ARR). L'effetto è paragonabile a fingolimod e statisticamente inferiore a natalizumab</li> <li>DMF ha un'efficacia paragonabile agli altri DMT nel ridurre la progressione di disabilità</li> <li>I consulenti statistici interpellati da SMC hanno approvato la MTC e considerato utile l'assessment dell'eterogeneità</li> </ul>

**Tabella XLVI.** Sintesi dell'assessment condotto su DMF da NICE e SMC [192,193]

Paese	Anno di pubblicazione	Sintesi dei risultati
Francia [194]	2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>DMF è raccomandato per il trattamento della SMRR</li> <li>Il Comitato di Trasparenza HAS (Haute Autorité de Santé) sostiene che DMF non fornisce un miglioramento del beneficio clinico rispetto agli altri DMT (punteggio ASMR = 5)</li> <li>I risultati della meta-analisi non sono una prova sufficiente a garantire la superiorità di DMF rispetto a IFN e GA</li> <li>Il Comitato di Trasparenza HAS riconosce il beneficio determinato dalla disponibilità di una terapia orale per il trattamento della SMRR</li> </ul>
Germania [195]	2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>Il farmaco è approvato e rimborsato</li> <li>Il Comitato IQWiG sostiene che DMF non garantisce un beneficio clinico aggiuntivo rispetto a IFN e GA</li> <li>Non ci sono evidenze cliniche comparative (head-to-head) vs IFN</li> <li>Analisi di confronto indiretto di DMF vs IFNβ-1a, 44 µg SC</li> <li>La meta-analisi a rete condotta per effettuare il confronto non è considerata idonea perché le ipotesi di omogeneità e consistenza degli studi non sono state adeguatamente testate.</li> <li>La confrontabilità tra gli studi non è assicurata</li> </ul>

**Tabella XLVII.** Sintesi dell'assessment condotto su DMF dalle Agenzie HTA di Francia e Germania [194,195]

Paese	Anno di pubblicazione	Sintesi dei risultati
Australia [196]	2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>DMF è raccomandato per il trattamento della SMRR</li> <li>DMF può essere considerato una tecnologia equivalente agli altri DMT</li> <li>La superiorità vs IFN e GA, e la non inferiorità vs fingolimod non sono adeguatamente supportate dalle evidenze del confronto indiretto</li> <li>L'interpretazione dei risultati del confronto indiretto è complessa, data l'eterogeneità delle popolazioni arruolate nei differenti trial clinici registrativi dei DMT</li> </ul>
Canada [197]	2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>DMF è raccomandato per il trattamento della SMRR dopo fallimento con (o controindicazione per) IFN e GA</li> <li>Il modello di costo-efficacia presenta qualche elemento di incertezza, relativamente ai dati del confronto indiretto tra DMF e gli altri DMT</li> <li>Secondo il CDEC (<i>Canadian Drug Expert Committee</i>), DMF non è costo-efficace rispetto a GA (ICER attorno a CAN\$65.000 per QALY guadagnato)</li> </ul>

**Tabella XLVIII.** Sintesi dell'assessment condotto su DMF dalle Agenzie HTA di Australia e Canada [196,197]

### **Valutazione delle Agenzie di Francia e Germania**

La principale questione sollevata negli assessment di Francia [194] e Germania [195] riguarda il livello di evidenza clinica prodotta per dimostrare la superiorità di DMF rispetto a IFN e GA. L'assenza di studi head-to-head con un endpoint primario di superiorità (sul tasso annualizzato di ricadute e/o sulla progressione di disabilità) è la ragione principale per cui paesi come Francia, Germania non hanno riconosciuto un beneficio terapeutico aggiuntivo di DMF rispetto alle attuali terapie. I comitati di assessment dei suddetti paesi, inoltre, hanno sollevato delle questioni di ordine metodologico sull'analisi di confronto indiretto presentata, sostenendo che la eterogeneità degli studi conduca a un livello di incertezza tale da non poter accettare l'analisi come prova di superiorità (Tabella XLVII).

### **Valutazione delle Agenzie di Australia e Canada**

DMF è stato raccomandato dalle commissioni di Australia [196] e Canada [197] con la restrizione, da parte di quest'ultimo, di limitare l'indicazione della terapia ai pazienti affetti da SMRR che hanno fallito almeno un precedente trattamento con IFN/GA (Tabella XLVIII).

### **CONCLUSIONI**

La revisione complessiva degli elementi conoscitivi fin qui raccolti (analisi italiane,

pubblicazioni internazionali, recenti analisi presentate a congressi, assessment di agenzie HTA) consente di affermare che DMF rappresenta un'opzione di trattamento efficace, efficiente ed economicamente sostenibile per il SSN italiano. È comunque auspicabile che il processo di generazione di evidenze riguardanti DMF sia costantemente aggiornato, in modo da rispondere alle crescenti esigenze conoscitive sul profilo di costo-efficacia dei farmaci in SMRR. Più specificatamente, è possibile raccomandare le seguenti iniziative di approfondimento e aggiornamento:

- sviluppo di evidenze head-to-head che confrontino DMF ai DMT di recente approvazione e di impiego consolidato, attraverso studi di tipo osservazionale o di intervento;
- prosecuzione del percorso di conduzione di analisi farmacoeconomiche che impieghino delle metodologie più recenti e innovative, tali da superare alcuni schemi tradizionali impiegati sino ad adesso (revisione del concetto di transizione dalla forma SMRR alla forma SMSP; modifica delle *stopping rules* per lo switch terapeutico; valutazione complessiva di più linee di trattamento; utilizzo dell'endpoint NEDA);
- continuo aggiornamento delle analisi farmacoeconomiche di DMF rispetto alle alternative impiegate in SMRR alla luce di possibili variazioni di rimborsabilità e prezzo applicate in Italia.



## Raccomandazioni

- La SM è una malattia cronica, infiammatoria e degenerativa del SNC, che colpisce la popolazione giovane adulta nel periodo di massima produttività (tra i 20 e i 40 anni di età), con un picco di incidenza intorno ai 30 anni. Le persone affette da SM sono circa 2,3 milioni nel mondo.
- La prevalenza della malattia è di 83 casi per 100.000 individui in Europa; il tasso di incidenza medio è di 4,3 casi ogni 100.000 all'anno. La malattia è più comune nelle donne, con un rapporto medio femmine:maschi superiore a 2. In Italia, si stima che i pazienti affetti da SM siano circa 75.000 e che i nuovi casi ammontino a 2.000 circa ogni anno.
- I sintomi della SM comprendono: disturbi visivi, difficoltà di deambulazione, fatica, disturbi della sessualità, spasticità, dolore, disturbi cognitivi, turbe psichiatriche. Queste condizioni impattano notevolmente sulla qualità di vita dell'individuo. La SM è inoltre associata a un maggior rischio di decesso, con una sopravvivenza media di 30-45 anni dall'esordio e una riduzione media della durata della vita di 10 anni.
- La SM compromette la qualità della vita delle persone che ne sono affette generando, in alcuni casi, gravi problemi di depressione. L'utilità percepita dai pazienti affetti da SM è circa la metà dell'utilità percepita da un soggetto sano. La qualità di vita dei pazienti risulta dimezzata se confrontata con quella della popolazione generale.
- La forma più comune di malattia è la SMRR, presente all'esordio nell'80-90% dei casi. È stato stimato che il 90% dei pazienti che presenta tale forma evolve a forme secondariamente progressive di malattia con perdita del cammino a un intervallo medio di 20 anni dall'esordio della malattia.
- La SM è una patologia a elevato impatto socio-economico, in quanto caratterizzata da un elevato consumo di risorse sia nella prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale che della Società. In Italia il costo sociale medio è di 38.800 euro per paziente affetto da SM; le maggiori voci di costo sono rappresentate dall'assistenza informale (assistenza al paziente da parte di parenti e/o amici) e dalla perdita di produttività, responsabili dei due terzi circa della spesa totale. Il costo dei farmaci DMT incide per circa il 12% sui costi sociali. Inoltre è stato dimostrato come il costo sociale medio annuo per paziente aumenti al crescere del livello di disabilità e come la voce di costo più soggetta a variazioni sia rappresentata dalle cure informali.
- L'aumento dei costi associato alla progressione della malattia suggerisce l'importanza di intraprendere interventi terapeutici efficaci in fase precoce di malattia, così da ridurre il numero di ricadute cliniche e prevenire/rallentare lo sviluppo di disabilità permanenti.
- I trattamenti effettuati per modificare il decorso di malattia nella SMRR vengono classificati come di prima o di seconda linea. I farmaci di prima linea si caratterizzano per una buona tollerabilità ed efficacia e sono impiegati nelle fasi più precoci della patologia e nei soggetti con quadro clinico meno grave. I farmaci di seconda linea, invece, sono considerati più efficaci ma con un profilo di sicurezza che necessita un livello più intenso di monitoraggio. Questi ultimi vengono usati nei pazienti ad alta attività di malattia quando il paziente non risponde ai farmaci di prima linea o nelle forme caratterizzate da rapida evoluzione.
- DMF (Tecfidera®), estere dell'acido fumarico specifico per il trattamento della SMRR, ha dimostrato di ridurre le recidive, la progressione della disabilità e le lesioni cerebrali, accompagnandosi a un profilo di sicurezza e tollerabilità favorevole.
- In particolare, una delle analisi post-hoc condotte sui dati aggregati di DEFINE e CONFIRM, ha mostrato come DMF sia ancora più efficace sui pazienti di nuova diagnosi.
- I risultati dell'analisi ad interim dello studio ENDORSE, oltre a confermare l'efficacia e la sicurezza di DMF nel lungo termine, mostrano come il trattamento precoce con DMF sia associato a una mi-

- nore frequenza di ricadute e a un ridotto rischio di progressione di disabilità a 5 anni rispetto ai pazienti trattati inizialmente con GA o placebo.
- Il miglioramento degli outcome clinici induce un miglioramento della qualità della vita dei pazienti SMRR trattati con DMF.
  - L'analisi di costo-efficacia ha valutato i costi e le conseguenze dell'uso di DMF rispetto alle alternative farmacologiche indicate per il trattamento di prima linea della SMRR. Nel caso base, DMF è risultato dominante verso IFN beta-1a 44 µg e costo-efficace rispetto alle altre terapie per il trattamento di prima linea della SMRR incluse nell'analisi.
  - L'analisi di sensibilità probabilistica, condotta simultaneamente sui dati clinici ed economici, ha evidenziato che la probabilità di DMF di essere costo-efficace al di sotto di una soglia di accettabilità (WTP) di € 50.000 per QALY guadagnato, varia nell'intervallo compreso tra il 70% (DMF vs TER) e il 93% (DMF vs IFNβ-1b, SC).
  - L'analisi di impatto sul budget ha permesso di stimare come l'introduzione ed uso di DMF possa generare un risparmio per il SSN per il trattamento della SMRR. Tale risparmio è prevalentemente attribuibile a una riduzione del costo complessivo di gestione delle ricadute nel corso dei tre anni d'analisi e all'uso posticipato dei farmaci di seconda linea (differenza assoluta tra lo scenario con DMF e quello senza = -€ 22 mln; differenza relativa = -1,6%).
  - Alla luce del favorevole profilo rischio/beneficio, e considerando i risultati positivi delle analisi economiche, è possibile raccomandare DMF quale trattamento di prima linea per la SMRR in Italia.



## Bibliografia

1. Lin SX, Lisi L, Dello Russo C, et al. The anti-inflammatory effects of dimethyl fumarate in astrocytes involve glutathione and haem oxygenase-1. *ASN Neuro* 2011; 3; <https://doi.org/10.1042/AN20100033>
2. EMA, European Medicine Agency. Tecfidera, riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile su: [http://www.ema.europa.eu/docs/it\\_IT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002601/WC500162069.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002601/WC500162069.pdf) (ultimo accesso settembre 2016)
3. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. New ATC. Disponibile su: [http://www.whocc.no/atc/lists\\_of\\_new\\_atc\\_ddds\\_and\\_altera/new\\_atc/?order\\_by=0&d=DESC](http://www.whocc.no/atc/lists_of_new_atc_ddds_and_altera/new_atc/?order_by=0&d=DESC) (ultimo accesso settembre 2016)
4. PHARMASTAR. SM, dal New England conferme per BG-12, nuova terapia orale. 20 Settembre 2012. Disponibile su: <http://www.pharmastar.it/?cat=5&id=9045> (ultimo accesso settembre 2016)
5. Libero. Sm: vicini ad una svolta. 18 Ottobre 2012. Disponibile su: <http://www.liberoquotidiano.it/news/salute/1101801/SCLEROSI-MULTIPLA--VICINI-AD-UNA-SVOLTA.html> (ultimo accesso settembre 2016)
6. Parodi B, Rossi S, Morando S, et al. Fumarates modulate microglia activation through a novel HCAR2 signaling pathway and rescue synaptic dysregulation in inflamed CNS. *Acta Neuropathol* 2015; 130: 279-95; <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1422-3>
7. Ministero della sanità. ICD-10, classificazione statistica internazionale delle malattie e dei problemi sanitari correlati. Disponibile su: <http://en.istat.it/strumenti/definizioni/malattie.pdf> (ultimo accesso settembre 2016)
8. Ministero della salute. IC-9, classificazione statistica internazionale delle malattie – versione Italiana del 1997. Disponibile su: [http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2\\_6.jsp?lingua=italiano&id=1278&area=ricoveriOspedali&menu=classificazione](http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=1278&area=ricoveriOspedali&menu=classificazione) (ultimo accesso settembre 2016)
9. SM-e.it. Cos'è la SM. Settembre 2012. Disponibile su: <http://www.sclerosimultipla-e.it/capire/cose-sm.shtml> (ultimo accesso settembre 2016)
10. Bainbridge JL, Corboy JR. Multiple sclerosis. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, editors. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 7th ed. New York (NY): McGraw-Hill, 2008
11. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. *Ann Neurol* 2005; 58: 840-6; <https://doi.org/10.1002/ana.20703>
12. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83: 278-86; <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000560>
13. Canal N, Ghezzi A, Zaffaroni M. Sclerosi multipla. Attualità e prospettive. Milano: Elsevier Health Sciences, 2011
14. Jadidi E, Mohammadi M, Moradi T. High risk of cardiovascular diseases after diagnosis of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013; 19: 1336-40; <https://doi.org/10.1177/1352458513475833>
15. Keegan BM, Noseworthy JH. Multiple sclerosis. *Annu Rev Med* 2002; 53: 285-302; <https://doi.org/10.1146/annurev.med.53.082901.103909>
16. Sclerosi Org - informazione e sostegno per la SM. Sintomi e segni della SM. Disponibile su: <http://www.sclerosi.org/sintomi-e-segni-della-sclerosi-multipla.php> (ultimo accesso settembre 2016)
17. EMA – European Medicines Agency. Avonex, riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile su: [http://www.ema.europa.eu/docs/it\\_IT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000102/WC500029425.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000102/WC500029425.pdf) (ultimo accesso settembre 2016)
18. EMA – European Medicines Agency. Plegridy, riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile su: [http://www.ema.europa.eu/docs/it\\_IT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002827/WC500170302.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002827/WC500170302.pdf) (ultimo accesso settembre 2016)
19. EMA – European Medicines Agency. Betaferon, riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile su: [http://www.ema.europa.eu/docs/it\\_IT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000081/WC500053225.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000081/WC500053225.pdf) (ultimo accesso settembre 2016)

20. EMA – European Medicines Agency. Extavia, riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile su: [http://www.ema.europa.eu/docs/it\\_IT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000933/WC500034701.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000933/WC500034701.pdf) (ultimo accesso settembre 2016)
21. EMA – European Medicines Agency. Rebif, riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile su: [http://www.ema.europa.eu/docs/it\\_IT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000136/WC500048681.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000136/WC500048681.pdf) (ultimo accesso settembre 2016)
22. EMC, Medicine Org UK. Copaxone 20mg, riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile su: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/17516/spc> (ultimo accesso settembre 2016)
23. EMC, Medicine Org UK. Copaxone 40mg, riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile su: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/30795> (ultimo accesso settembre 2016)
24. EMA – European Medicines Agency. Tysabri, riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile su: [http://www.ema.europa.eu/docs/it\\_IT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000603/WC500044686.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf) (ultimo accesso settembre 2016)
25. EMA – European Medicines Agency. Tysabri, sintesi dell'opinione del CHMP sul cambio dell'autorizzazione al commercio. Disponibile su: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion/human/000603/WC500207155.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000603/WC500207155.pdf) (ultimo accesso settembre 2016)
26. EMA – European Medicines Agency. Gilenya, riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile su: [http://www.ema.europa.eu/docs/it\\_IT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002202/WC500104528.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf) (ultimo accesso settembre 2016)
27. EMA – European Medicines Agency. Lemtrada, riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile su: [http://www.ema.europa.eu/docs/it\\_IT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003718/WC500150521.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003718/WC500150521.pdf) (ultimo accesso settembre 2016)
28. EMA – European Medicines Agency. Aubagio, riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile su: [http://www.ema.europa.eu/docs/it\\_IT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002514/WC500148682.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002514/WC500148682.pdf) (ultimo accesso settembre 2016)
29. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996; 39: 285-94; <https://doi.org/10.1002/ana.410390304>
30. Derwenskus J. Current disease-modifying treatment of multiple sclerosis. *Mt Sinai J Med* 2011; 78: 161-75; <https://doi.org/10.1002/msj.20239>
31. Jongen PJ, Sindic C, Sanders E, et al. Adverse Events of Interferon Beta-1a: A Prospective Multi-Centre International ICH-GCP-Based CRO-Supported External Validation Study in Daily Practice. *PLoS One* 2011; 6: e26568; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026568>
32. Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, et al.; ADVANCE Study Investigators. Pegylated interferon  $\beta$ -1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol* 2014; 13: 657-65; [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70068-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70068-7)
33. Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, et al. Clinical efficacy of peginterferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: 2-year data from the phase 3 ADVANCE study. *ECTRIMS Online Library* 2014; 64811
34. Kremenutzky M, Liu S, Cui Y, et al. Long-Term Safety and Tolerability of Peginterferon Beta-1a: Interim Analysis From ATTAIN, a Phase 3 Extension Study (S4.002). *Neurology* 2015; 84 Supplement S4.002
35. IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting - multiple sclerosis. *Neurology* 1993; 43: 655-61; <https://doi.org/10.1212/WNL.43.4.655>
36. Ebers GC, Rice G, Lesaux J, et al. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet* 1998; 352: 1498-504; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)03334-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)03334-0)
37. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1995; 45: 1268-76; <https://doi.org/10.1212/WNL.45.7.1268>
38. ÓConnor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al.; TEMSO Trial Group. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1293-303

39. Confavreux C, ÓConnor P, Comi G, et al.; TOWER Trial Group. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 247-56; [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70308-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70308-9)
40. Vermersch P, Czonkowska A, Grimaldi LM, et al.; TENERE Trial Group. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler* 2014; 20: 705-16; <https://doi.org/10.1177/1352458513507821>
41. Polman CH, ÓConnor PW, Havrdova E, et al.; AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899-910; <https://doi.org/10.1056/NEJMoa044397>
42. Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA, et al.; AFFIRM and SENTINEL Investigators. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *J Neurol* 2009; 256: 405-15; <https://doi.org/10.1007/s00415-009-0093-1>
43. Belachew S, Phan-Ba R, Bartholomé E, et al. Natalizumab induces a rapid improvement of disability status and ambulation after failure of previous therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2011; 18: 240-5; <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03112.x>
44. Putzki N, Kollia K, Woods S, et al. Natalizumab is effective as second line therapy in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2009b; 16: 424-6; <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02519.x>
45. Putzki N, Yaldizli O, Mäurer M, et al. Efficacy of natalizumab in second line therapy of relapsing-remitting multiple sclerosis: results from a multi-center study in German speaking countries. *Eur J Neurol* 2010; 17: 31-7; <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02728.x>
46. Prosperini L, Gianni C, Leonardi L, et al. Escalation to natalizumab or switching among immunomodulators in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18: 64-71; <https://doi.org/10.1177/1352458511417481>
47. Kappos L, Radue EW, ÓConnor P, et al.; FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 387-401; <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909494>
48. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al.; TRANSFORMS Study Group. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 402-15; <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907839>
49. Sperandeo K, Nogrady L, Moreo K, et al. Managed approaches to multiple sclerosis in special populations. *J Manag Care Pharm* 2011; 17(9 Suppl C): S1-19
50. Radue EW, ÓConnor P, Polman CH, et al.; FTY720 Research Evaluating Effects of Daily Oral Therapy in Multiple Sclerosis (FREEDOMS) Study Group. Impact of fingolimod therapy on magnetic resonance imaging outcomes in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2012; 69: 1259-69; <https://doi.org/10.1001/archneurol.2012.1051>
51. Galetta SL, Markowitz C, Lee AG. Immunomodulatory agents for the treatment of relapsing multiple sclerosis: a systematic review. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2161-9; <https://doi.org/10.1001/archinte.162.19.2161>
52. Paty DW, Li DKB; MS/MRI Study Group; IFNB MS Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. 11. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43: 662-7; <https://doi.org/10.1212/WNL.43.4.662>
53. Li DK, Paty DW. Magnetic resonance imaging results of the PRISMS trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon-beta1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. Prevention of Relapses and Disability by Interferon-beta1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 1999; 46: 197-206; [https://doi.org/10.1002/1531-8249\(199908\)46:2<197::AID-ANA9>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/1531-8249(199908)46:2<197::AID-ANA9>3.0.CO;2-P)
54. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al.; CARE-MS I investigators. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380: 1819-28; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61769-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61769-3)
55. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al.; CARE-MS II investigators. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380: 1829-39; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61768-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61768-1)
56. Coles AJ, Fox E, Vladoic A, et al. Alemtuzumab more effective than interferon  $\beta$ -1a at 5-year follow-up of CAMMS223 clinical trial. *Neurology* 2012; 78: 1069-78; <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31824e8ee7>
57. Gold R, Giovannoni G, Selmaj K, et al.; SELECT study investigators. Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 2167-75; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62190-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62190-4)

58. Kappos L, Wiendl H, Selmaj K, et al. Daclizumab HYP versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2015; 373: 1418-28; <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501481>
59. 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: 416-26; <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0902533>
60. Hauser SL, Comi G, Hartung HP, et al. Efficacy and Safety of Ocrelizumab in Relapsing Multiple Sclerosis: Results of the INF beta-1a-Controlled, Double-Blind, Phase III OPERA I and II Studies. ACTRIMS Forum 2016, February 18-20, New Orleans, Louisiana
61. Montalban X, Hemmer B, Rammohan K, et al. A randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Phase III Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Ocrelizumab in Primary Progressive Multiple Sclerosis. ACTRIMS Forum 2016, February 18-20, New Orleans, Louisiana
62. AIFA – Agenzia Italiana del Farmaco. Nota 65. Disponibile su: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/nota-65> (ultimo accesso settembre 2016)
63. AIFA – Agenzia Italiana del Farmaco. Nota Informativa Importante sui Beta-interferoni. Agosto 2014. Disponibile su: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/nota-informativa-importante-sui-beta-interferoni-20082014> (ultimo accesso settembre 2016)
64. AIFA – Agenzia Italiana del Farmaco. Nota Informativa Importante su Tysabri. Maggio 2008. Disponibile su: [http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/nii\\_tysabri220508.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/nii_tysabri220508.pdf) (ultimo accesso settembre 2016)
65. AIFA – Agenzia Italiana del Farmaco. Nota Informativa Importante su Tysabri. Agosto 2008. Disponibile su: [http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/nii\\_tysabri.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/nii_tysabri.pdf) (ultimo accesso settembre 2016)
66. AIFA – Agenzia Italiana del Farmaco. Nota Informativa Importante su Tysabri. Febbraio 2010. Disponibile su: [http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Nota\\_Informativa\\_Importante\\_1.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Nota_Informativa_Importante_1.pdf) (ultimo accesso settembre 2016)
67. AIFA – Agenzia Italiana del Farmaco. Il PRAC aggiorna le raccomandazioni per minimizzare il rischio di PML a seguito dell'utilizzo di Tysabri (natalizumab). Disponibile su: <http://www.aifa.gov.it/content/il-prac-aggiorna-le-raccomandazioni-minimizzare-il-rischio-di-pml-seguito-dell%E2%80%99utilizzo-di-t> (ultimo accesso settembre 2016)
68. EMA – European Medicines Agency. EMA confirms recommendations to minimise risk of brain infection PML with Tysabri. Disponibile su: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Tysabri\\_20/European\\_Commission\\_final\\_decision/WC500202394.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Tysabri_20/European_Commission_final_decision/WC500202394.pdf) (ultimo accesso settembre 2016)
69. EMA – European Medicines Agency. Tysabri: Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Disponibile su: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Procedural\\_steps\\_taken\\_and\\_scientific\\_information\\_after\\_authorisation/human/000603/WC500044692.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000603/WC500044692.pdf) (ultimo accesso settembre 2016)
70. AIFA – Agenzia Italiana del Farmaco. DETERMINA 13 aprile 2015. Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Gilenya». (Determina n. 411/2015). Gazzetta n. 96 del 27 Aprile 2015. Disponibile su: <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2015/04/27/15A03054/sg> (ultimo accesso settembre 2016)
71. EMA – European Medicines Agency. New recommendations to minimise risks of the rare brain infection PML and a type of skin cancer with Gilenya. Disponibile su: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2015/12/news\\_detail\\_002447.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/12/news_detail_002447.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1) (ultimo accesso settembre 2016)
72. AIFA – Agenzia Italiana del Farmaco. Nota Informativa Importante su Gilenya (fingolimod) (07/01/2016). Disponibile su: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/nota-informativa-importante-su-gilenya-fingolimod-07012016> (ultimo accesso settembre 2016)
73. AIFA – Agenzia Italiana del Farmaco. Gazzetta n. 82 del 9 Aprile 2015, determina del 23 Marzo 2015. Disponibile su: [http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Determinazione\\_Lemtrada.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Determinazione_Lemtrada.pdf) (ultimo accesso settembre 2016)
74. AIFA – Agenzia Italiana del Farmaco. Scheda monitoraggio Lemtrada. Disponibile su: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/pubblicazione-schede-di-monitoraggio-registro-lemtrada-20042015> (ultimo accesso settembre 2016)
75. Biogen. Biogen Demonstrates Commitment to Improving Patient Outcomes with Study on Burden of MS and New Clinical Data from Its Leading MS Portfolio. Agosto 2016. Disponibile su: <http://media.biogen.com> (ultimo accesso settembre 2016)

76. EMA – European Medicines Agency. Updated recommendations to minimise the risk of the rare brain infection PML with Tecfidera. Disponibile su: [http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Tecfidera\\_PHC\\_EN.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Tecfidera_PHC_EN.pdf) (ultimo accesso settembre 2016)
77. AIFA – Agenzia Italiana del Farmaco. Nota Informativa Importante su Tecfidera. Novembre 2015. Disponibile su: [http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/NII\\_Tecfidera\\_19.11.2015.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/NII_Tecfidera_19.11.2015.pdf) (ultimo accesso settembre 2016)
78. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69: 292-302; <https://doi.org/10.1002/ana.22366>
79. AIFA – Agenzia Italiana del Farmaco. DETERMINA 10 giugno 2014. Rinegoziazione del medicinale per uso umano «Tysabri» (natalizumab), ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 589/2014). Gazzetta n. 139 del 18 Giugno 2014. Disponibile su: [www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2014/06/18/14A04592/sg](http://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2014/06/18/14A04592/sg) (ultimo accesso settembre 2016)
80. AIFA – Agenzia Italiana del Farmaco. Comunicato relativo alla rimborsabilità, senza modifica di prezzo del medicinale per uso umano «Tysabry». Gazzetta n. 10 del 14 Gennaio 2016. Disponibile su: <http://www.gazzettaufficiale.biz/atti/2016/20160010/16A00137.htm> (ultimo accesso settembre 2016)
81. AIFA – Agenzia Italiana del Farmaco. Scheda monitoraggio Tysabri. Disponibile su: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/pubblicazione-schede-di-monitoraggio-registro-tysabri-15012016> (ultimo accesso settembre 2016)
82. AIFA – Agenzia Italiana del Farmaco. Lista farmaci neurologia in legge 648/96. Disponibile su: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/legge-64896> (ultimo accesso settembre 2016)
83. AIFA – Agenzia Italiana del Farmaco. Gazzetta n. 200 del 29 Agosto 2014. Disponibile su: <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2014/08/29/14A06699/sg> (ultimo accesso marzo 2016)
84. AIFA – Agenzia Italiana del Farmaco. DETERMINA 23 marzo 2015. Riclassificazione del medicinale per uso umano «Lemtrada» ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 303/2015). Gazzetta n. 82 del 9 Aprile 2015. Disponibile su: <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2015/04/09/15A02470/sg> (ultimo accesso marzo 2016)
85. AIFA – Agenzia Italiana del Farmaco. DETERMINA 31 luglio 2014. Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano «Aubagio» (teriflunomide). (Determina n. 837/2014). Gazzetta n. 187 del 13 Agosto 2014, determina del 31 Luglio 2014. Disponibile su: <http://www.gazzettaufficiale.biz/atti/2014/20140187/14A06412.htm> (ultimo accesso settembre 2016)
86. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS database. Disponibile su: <http://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf> (ultimo accesso settembre 2016)
87. Pugliatti M, Rosati G, Carton H, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol* 2006; 13: 700-22; <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01342.x>
88. AISM, Associazione Italiana Sclerosi Multipla. Bilancio sociale 2014. Disponibile su: <http://bilanciosociale.aism.it/wp-content/uploads/2014/05/AISM-Bilancio-2014.pdf> (ultimo accesso settembre 2016)
89. Pugliatti M, Sotgiu S, Solinas G, et al. Multiple sclerosis epidemiology in Sardinia: evidence for a true increasing risk. *Acta Neurol Scand* 2001; 103: 20-6; <https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.2001.00207.x>
90. Granieri E, Casetta I, Govoni V, et al. The increasing incidence and prevalence of MS in a Sardinian province. *Neurology* 2000; 55: 842-8; <https://doi.org/10.1212/WNL.55.6.842>
91. Sironi L, Mamoli A, D'Alessandro G, et al. Epidemiology of Multiple Sclerosis in Valle d'Aosta, Italy. *Mult Scler* 1997; 3: 283
92. Ranzato F, Perini P, Tzintzeva E, et al. Increasing frequency of multiple sclerosis in Padova, Italy: a 30 year epidemiological survey. *Mult Scler* 2003; 9: 387-92; <https://doi.org/10.1191/1352458503ms920oa>
93. Granieri E, Malagù S, Casetta I, et al. Multiple sclerosis in Italy. A reappraisal of incidence and prevalence in Ferrara. *Arch Neurol* 1996; 53: 793-8; <https://doi.org/10.1001/archneur.1996.00550080115019>
94. Nicoletti A, Lo Bartolo ML, Lo Fermo S, et al. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in Catania, Sicily. *Neurology* 2001; 56: 62-6; <https://doi.org/10.1212/WNL.56.1.62>
95. Totaro R, Marini C, Cialfi A, et al. Prevalence of multiple sclerosis in the L'Aquila district, central Italy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 349-52; <https://doi.org/10.1136/jnnp.68.3.349>
96. Iuliano G. Prevalence of multiple sclerosis in Salerno, Italy: preliminary data in a study on general practitioners. *Italian Journal of Neurological Sciences* 1999; 20 (Suppl. 4): S186
97. Granieri E, Rosati G, Tola R, et al. The frequency of multiple sclerosis in Mediterranean Europe. An inciden-

- ce and prevalence study in Barbagia, Sardinia, insular Italy. *Acta Neurol Scand* 1983; 68: 84-9; <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1983.tb04821.x>
98. Chiao E, Meyer K. Cost effectiveness and budget impact of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 1445-54; <https://doi.org/10.1185/03007990902876040>
  99. IMS Health. Ricerca IMFO – Periodo Maggio 2013-Aprile 2014. ©IMS Health S.p.A. Tutti i diritti riservati
  100. AISM – Associazione Italiana SM. Riabilitazione cognitiva: nuovo approccio terapeutico per i difetti di attenzione nella SM. Disponibile su: [http://www.aism.it/index.aspx?codpage=2012\\_12\\_fism\\_cerasa](http://www.aism.it/index.aspx?codpage=2012_12_fism_cerasa) (ultimo accesso settembre 2016)
  101. Ruet A, Deloire M, Charré-Morin J, et al. Cognitive impairment differs between primary progressive and relapsing-remitting MS. *Neurology* 2013; 80: 1501-8; <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31828cf82f>
  102. PHARMSTAR. Conferme dall'ECTRIMS per natalizumab nelle forme recidivanti di SM. Ottobre 2012. Disponibile su: <http://www.pharmstar.it/popup/stampa.html?idlink=9242> (ultimo accesso settembre 2016)
  103. Zamboni P, Bertolotto A, Boldrini P, et al. Efficacy and safety of venous angioplasty of the extracranial veins for multiple sclerosis. Brave dreams study (brain venous drainage exploited against multiple sclerosis): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2012; 13: 183; <https://doi.org/10.1186/1745-6215-13-183>
  104. Business Wire, a berkshire hathaway company. Il New England Journal of Medicine ha pubblicato dati cruciali che dimostrano l'efficacia e la sicurezza del farmaco BG-12 (dimetilfumarato) per la sclerosi multipla somministrato per via orale. Settembre 2012. Disponibile su: <http://www.businesswire.com/news/home/20120919007019/it/> (ultimo accesso settembre 2016)
  105. World Health Organization (1958). The first ten years of the World Health Organization. Geneva: World Health Organization
  106. Rothwell PM, McDowell Z, Wong CK, et al. Doctors and patients don't agree: cross-sectional study of patients and doctors perceptions and assessments of disability in multiple sclerosis. *BMJ* 1997; 314: 1580-3; <https://doi.org/10.1136/bmj.314.7094.1580>
  107. Solari A. Role of health-related quality of life measures in the routine care of people with multiple sclerosis. *Health Qual Life Outcomes* 2005; 3: 16; <https://doi.org/10.1186/1477-7525-3-16>
  108. Bandari DS, Vollmer TL, Bhupendra OK, et al. Assessing quality of life in patients with multiple sclerosis. *Int J MS Care* 2010; 12: 34-41; <https://doi.org/10.7224/1537-2073-12.1.34>
  109. Mitchell AJ, Benito-León J, González JM, et al. Quality of life and its assessment in multiple sclerosis: integrating physical and psychological components of wellbeing. *Lancet Neurol* 2005; 4: 556-66; [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70166-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70166-6)
  110. Acquadro C, Lafortune L, Mear I. Quality of life in multiple sclerosis: translation in French Canadian of the MSQOL-54. *Health Qual Life Outcomes* 2003; 1: 70; <https://doi.org/10.1186/1477-7525-1-70>
  111. Ajmerich M, Guillamon I, Perkal H, et al. Spanish adaptation of the disease-specific questionnaire MSQOL-54 in multiple sclerosis patients. *Neurologia* 2006; 21: 181-7
  112. El Alaoui Taoussi K, Ait Ben Haddou E, Benomar A, et al. Quality of life and multiple sclerosis: Arabic language translation and transcultural adaptation of "MSQOL-54". *Rev Neurol* 2012; 168: 444-9; <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2011.10.011>
  113. Fuvesi J, Bencsik K, Benedek K, et al. Cross-cultural adaptation and validation of the 'Multiple Sclerosis Quality of Life Instrument' in Hungarian. *Mult Scler* 2008; 14: 391-8; <https://doi.org/10.1177/1352458507082724>
  114. Ghaem H, Borhani Haghighi A, et al. Validity and reliability of the Persian version of the multiple sclerosis quality of life questionnaire. *Neurol India* 2007; 55: 369-75; <https://doi.org/10.4103/0028-3886.33316>
  115. Idiman E, Uzunel F, Ozakbas S, et al. Cross-cultural adaptation and validation of multiple sclerosis quality of life questionnaire (MSQOL-54) in a Turkish multiple sclerosis sample. *J Neurol Sci* 2006; 240: 77-80; <https://doi.org/10.1016/j.jns.2005.09.009>
  116. Yamamoto T, Ogata K, Katagishi M, et al. Validation of the Japanese-translated version Multiple Sclerosis Quality of Life-54 instrument. *Rinsho Shinkeigaku* 2004; 44: 417-21
  117. Pekmezovic T, Tepavcevic K, Kostic J, et al. Validation and cross-cultural adaptation of the disease-specific questionnaire MSQOL-54 in Serbian multiple sclerosis patients sample. *Qual Life Res* 2007; 16: 1383-7; <https://doi.org/10.1007/s11136-007-9234-0>

118. Solari A, Filippini G, Mendozzi L, et al. Validation of Italian multiple sclerosis quality of life 54 questionnaire. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 158-62; <https://doi.org/10.1136/jnnp.67.2.158>
119. Vernay D, Gerbaud L, Biolay S, et al. Quality of life and multiple sclerosis: Validation of the French version of the self-questionnaire (SEP-59). *Rev Neur* 2000; 156: 247-63
120. Baumstarck-Barrau K, Pelletier J, Simeoni MC, et al. French validation of the multiple sclerosis International quality of life questionnaire. *Rev Neurol* 2011; 167: 511-21; <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2010.10.008>
121. Beiske AG, Baumstarck K, Nilsen RM, et al. Validation of the multiple sclerosis International quality of life (MusiQol) questionnaire in Norwegian patients. *Acta Neurol Scand* 2012; 12: 171-9; <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2011.01518.x>
122. Flachenecker P, Vogel U, Simeoni MC, et al. MusiQol: International questionnaire investigating quality of life in multiple sclerosis: validation results of the German sub-population in an international comparison. *Nevertenarzt* 2011; 82: 1281-9; <https://doi.org/10.1007/s00115-011-3276-9>
123. Fernandez O, Fernandez V, Baumstarck-Barrau K, et al.; MusiQoL study group of Spain. Validation of the Spanish version of the multiple sclerosis International quality of life (MusiQol) questionnaire. *BMC Neurol* 2011; 11: 127; <https://doi.org/10.1186/1471-2377-11-127>
124. Jamroz-Winiewska A, SStelmasiak Z, Bartosik-Psujek H. Validation analysis of the Polish version of the multiple sclerosis International quality of life questionnaire (MusiQol). *Neurol Neurochir Pol* 2011; 45: 235-44; [https://doi.org/10.1016/s0028-3843\(14\)60076-1](https://doi.org/10.1016/s0028-3843(14)60076-1)
125. Thumboo J, Seah A, Tan CT, et al. Asian adaptation and validation of an English version of the multiple sclerosis International quality of life questionnaire (MusiQol). *Ann Acad Med Singapore* 2011; 40: 67-73
126. Triatafyllou N, Triatafyllou A, Tsvigoulis G. Validity and reliability of the Greek version of the multiple sclerosis International quality of life questionnaire. *J Clin Neurol* 2009; 5: 173-7; <https://doi.org/10.3988/jcn.2009.5.4.173>
127. Akbiyik D, Sumbuloglu V, Guney Z, et al. The validity and test-retest reliability of the Leeds Multiple Sclerosis Quality of Life scale in Turkish patients. *J Rehab Res* 2009; 32: 162-6; <https://doi.org/10.1097/MRR.0b013e328329820f>
128. Patti F, Russo P, Pappalardo A, et al.; FAMS study group. Predictors of quality of life among patients with multiple sclerosis: An Italian cross-sectional study. *J Neurol Sci* 2007; 252: 121-9; <https://doi.org/10.1016/j.jns.2006.10.017>
129. Sørensen J, Bay J, Damsgaard T, et al. Validation of the Danish version of Functional Assessment of Multiple Sclerosis: a quality of life instrument. *Mult Scler Int* 2011; 2011: 121530; <https://doi.org/10.1155/2011/121530>
130. Mendes MF, Balsimelli S, Stangelhaus G, et al. Validation of the functional assessment of multiple sclerosis quality of life instrument in a Portuguese language. *Arq Neuropsiquiatr* 2004; 62: 108-13; <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2004000100019>
131. Solari A. Quality of life reporting in multiple sclerosis clinical trials: enough quality? *Mult Scler* 2012; 18: 1668-9; <https://doi.org/10.1177/1352458512447595>
132. Wild D, Grove A, Martin M, et al.; ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. Principles of Good Practice for the translation and cultural adaptation process of patient-reported outcome (PRO) measures: report of the ISPOR task force for the translation and cultural adaptation. *Value Health* 2005; 8: 94-104; <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2005.04054.x>
133. Vickrey BG, Hays RD, Harooni R, et al. A health-related quality of life measure for multiple sclerosis. *Qual Life Res* 1995; 4: 187-206; <https://doi.org/10.1007/BF02260859>
134. Simeoni M, Auquier P, Fernandez O, et al.; MusiQol study group. Validation of the multiple sclerosis International quality of life questionnaire. *Mult Scler* 2008; 14: 219-30; <https://doi.org/10.1177/1352458507080733>
135. Cella DF, Dineen K, Arnason B, et al. Validation of the functional assessment in multiple sclerosis quality of life instrument. *Neurology* 1996; 47: 129-39; <https://doi.org/10.1212/WNL.47.1.129>
136. Gold SM, Heesen C, Schulz H, et al. Disease specific quality of life instruments in multiple sclerosis: validation of the Hamburg Quality of Life Questionnaire in Multiple Sclerosis (HAQAMS). *Mult Scler* 2001; 7: 119-30; <https://doi.org/10.1191/135245801678227649>
137. Ford HL, Gerry E, Tennant A, et al. Developing a disease-specific quality of life measure for people with multiple sclerosis. *Clin Rehab* 2001; 15: 247-58; <https://doi.org/10.1191/026921501673658108>
138. Rotstein Z, Barak Y, Noy S, et al. Quality of life in multiple sclerosis: development and validation of the 'Rays' scale and comparison with the SF-36. *Int Qual Health Care* 2000; 12: 511-7; <https://doi.org/10.1093/intqhc/12.6.511>

139. Hobart J, Lamping, D, Fitzpatrick R, et al. The Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29: a new patient-based outcome measure. *Brain* 2001; 124: 962-73; <https://doi.org/10.1093/brain/124.5.962>
140. Ruta DA, Garratt AM, Leng M, et al. A new approach to the measurement of quality of life. The Patient-Generated Index. *Med Care* 1994; 32: 1109-26; <https://doi.org/10.1097/00005650-199411000-00004>
141. ÓBoyle CA, Browne J, Hickey A, et al. Manual for the SEIQoL-DW. Dublin: Department of Psychology, Royal College of Surgeons in Ireland, 1995
142. Kuspinar A, Mayo NE. Do generic utility measures capture what is important to the quality of life of people with multiple sclerosis? *Health Qual Life Outcomes* 2013; 11:71; <https://doi.org/10.1186/1477-7525-11-71>
143. Veronese S, Gallo G, Valle A, et al. Specialist palliative care improve the quality of life in advanced neurodegenerative disorders: NE-PAL, a pilot randomised controlled study. *BMJ Support Palliat Care* 2015; <https://doi.org/10.1136/bmjspcare-2014-000788>
144. Patel KK, Veenstra DL, Patrick DL. A review of selected patient-generated outcome measures and their application in clinical trials. *Value Health* 2003;6: 595-603; <https://doi.org/10.1046/j.1524-4733.2003.65236.x>
145. Detmar SB, Muller MJ, Schornagel JH, et al. Health-related quality-of-life assessments and patient-physician communication: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 3027-34; <https://doi.org/10.1001/jama.288.23.3027>
146. Ritvo PG, Fischer JS, Miller DM, et al. Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory: A user's manual. New York, NY: National Multiple Sclerosis Society, 1997
147. Kuspinar A, Rodriguez AM, Mayo NE. The effects of clinical interventions on health-related quality of life in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Mult Scler* 2012; 18: 1686-704; <https://doi.org/10.1177/1352458512445201>
148. Giordano A, Pucci E, Naldi P, et al. Responsiveness of patient reported outcome measures in multiple sclerosis relapses: the REMS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 1023-8; <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.171181>
149. Moore F, Vickrey B, Fortin K, Lee L. Two multiple sclerosis quality-of-life measures: comparison in a national sample. *Can J Neurol Sci* 2015; 42: 55-63; <https://doi.org/10.1017/cjn.2014.128>
150. Schwartz CE, Bode R, Repucci N, et al. The clinical significance of adaptation to changing health: a meta-analysis of response shift. *Quality of Life Research* 2006; 15: 1533-50; <https://doi.org/10.1007/s11136-006-0025-9>
151. Kind P. Values and valuation in the measurement of HRQoL. In *Assessing quality of life in clinical trials*. 2nd edition. Edited by Fayers P, Hays D. New York: Oxford University Press Inc., 2005
152. Feeny D. Preference-based measures: utility and quality-adjusted life years. In *Assessing quality of life in clinical trials*. 2nd edition. Edited by Fayers P, Hays D. New York: Oxford University Press Inc., 2005
153. Brazier J, Ratcliffe J, Salomon JA, et al. Measuring and valuing health benefits for economic evaluation. New York: Oxford University Press Inc., 2007
154. Torrance GW, Barr RD, Zhang Y, et al. Multiattribute utility function for a comprehensive health status classification system. Health Utilities Index Mark 2. *Med Care* 1996; 34: 702-22; <https://doi.org/10.1097/00005650-199607000-00004>
155. Horsman J, Furlong W, Feeny D, et al. The Health Utilities Index (HUI): concepts, measurement properties and applications. *Health Qual Life Outcomes* 2003; 1: 54; <https://doi.org/10.1186/1477-7525-1-54>
156. Feeny D, Furlong W, Torrance GW, et al. Multi-attribute and single-attribute utility functions for the health utilities index mark 3 system. *Med Care* 2002; 40: 113-28; <https://doi.org/10.1097/00005650-200202000-00006>
157. Gudex C. The descriptive system of the EuroQOL instrument. In *EQ-5D concepts and methods: a developmental history*. Edited by Kind P, Brooks R, Rabin R. Dordrecht: Springer, 2005; [https://doi.org/10.1007/1-4020-3712-0\\_2](https://doi.org/10.1007/1-4020-3712-0_2)
158. Brazier J, Usherwood T, Harper R, et al. Deriving a preference-based single index from the UK SF-36 Health Survey. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 1115-28; [https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(98\)00103-6](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(98)00103-6)
159. Ponzio M, Gerzeli S, Brichetto G, et al. Economic impact of multiple sclerosis in Italy: focus on rehabilitation costs. *Neurol Sci* 2015; 36: 227-34; <https://doi.org/10.1007/s10072-014-1925-z>
160. Acquadro C, Berzon R, Dubois D, et al.; PRO Harmonization Group. Incorporating the patient's perspective into drug development and communication: an ad hoc task force report of the patient-reported outcomes (PRO) harmonization group meeting at the Food and Drug Administration, February 16, 2001. *Value Health* 2003; 6: 522-31; <https://doi.org/10.1046/j.1524-4733.2003.65309.x>
161. Brundage M, Bass B, Davidson J, et al. Patterns of reporting health-related quality of life outcomes in randomised

- clinical trials: implications for clinicians and quality of life researchers. *Qual Life Res* 2011; 20: 653-64; <https://doi.org/10.1007/s11136-010-9793-3>
162. EMA – European Medicines Agency. Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health-related quality of life (HRQoL) measures in the evaluation of medicinal products. European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use (CHMP), 2005. Disponibile su: [www.ispor.org/workpaper/emea-hrql-guidance.pdf](http://www.ispor.org/workpaper/emea-hrql-guidance.pdf) (ultimo accesso settembre 2016)
163. Xu Z, Zhang F, Sun F, et al. Dimethyl fumarate for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015; 4: CD011076; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd011076.pub2>
164. Calvert M, Brundage M, Jacobsen PB, et al. The CONSORT Patient-Reported Outcome (PRO) extension: implications for clinical trials and practice. *Health Qual Life Outcomes* 2013; 11: 184; <https://doi.org/10.1186/1477-7525-11-184>
165. Kingwell E, Marriott JJ, Jetté N, et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC Neurol* 2013; 13: 128; <https://doi.org/10.1186/1471-2377-13-128>
166. Quotidiano Sanità. Sclerosi Multipla. Esplode il costo sociale della malattia: 2,5 miliardi l'anno. Giugno 2012. Disponibile su: [http://www.quotidianosanita.it/scienza-e-farmaci/articolo.php?articolo\\_id=9517](http://www.quotidianosanita.it/scienza-e-farmaci/articolo.php?articolo_id=9517) (ultimo accesso settembre 2016)
167. Kobelt G, Berg J, Atherly D, et al. Costs and quality of life in multiple sclerosis: a cross-sectional study in the United States. *Neurology* 2006; 66: 1696-702; <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000218309.01322.5c>
168. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, et al. Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 918-26; <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.090365>
169. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, et al. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Italy. *Eur J Health Econ* 2006; 7:S45-S54; <https://doi.org/10.1007/s10198-006-0365-y>
170. Berto P, Amato MP, Bellantonio P, et al. The direct cost of patients with multiple sclerosis: a survey from Italian MS centres. *Neurol Sci* 2011; 32: 1035-41; <https://doi.org/10.1007/s10072-011-0578-4>
171. Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C, et al. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from Italy. *Mult Scler* 2012; 18(2 Suppl): 29-34; <https://doi.org/10.1177/1352458512441566c>
172. AIS – Agenzia Informazione Sanità. Sclerosi multipla. AISM: ha costo sociale di 400 mila euro. Disponibile su: [http://allegati.aism.it/manager/trackdoc.asp?file=/manager/UploadFile/2/sn09\\_terapie.2009520\\_14112.pdf&open=1](http://allegati.aism.it/manager/trackdoc.asp?file=/manager/UploadFile/2/sn09_terapie.2009520_14112.pdf&open=1) (ultimo accesso settembre 2016)
173. Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al.; DEFINE Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1098-107; <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1114287>
174. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al.; CONFIRM Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1087-97; <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1206328>
175. Selmaj K, Gold R, Kappos L, et al. Safety and tolerability of BG-12 in the phase 3 DEFINE trial in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Poster presented at the 5th Joint Triennial Congress of the European and Americas Committees for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS and ACTRIMS); October 19-22, 2011. Amsterdam, The Netherlands (Poster 994)
176. Hutchinson M, Fox RJ, Miller DH, et al. Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses of the CONFIRM study. *J Neurol* 2013; 260: 2286-96; <https://doi.org/10.1007/s00415-013-6968-1>
177. Phillips JT, Selmaj K, Gold R, et al. Clinical Significance of Gastrointestinal and Flushing Events in Patients with Multiple Sclerosis Treated with Delayed-Release Dimethyl Fumarate. *Int J MS Care* 2015; 17: 236-243; <https://doi.org/10.7224/1537-2073.2014-069>
178. Phillips JT, Hutchinson M, Fox R, et al. Managing flushing and gastrointestinal events associated with delayed-release dimethyl fumarate: Experiences of an international panel. *Mult Scler Relat Disord* 2014; 3: 513-9; <https://doi.org/10.1016/j.msard.2014.03.003>
179. Biogen Idec. Statistical analysis plan (SAP) for the analyses of pooled data in the BG-12 Integrated Summary of Efficacy (ISE). Date of SAP: 5 October 2011
180. Gold R, Giovannoni G, Phillips JT, et al. Sustained Effect of Delayed-Release Dimethyl Fumarate in Newly Diagnosed Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: 6-Year Interim Results From an Extension of the DEFINE and CONFIRM Studies. *Neurol Ther* 2016; 5: 45-57; <https://doi.org/10.1007/s40120-016-0042-8>

181. Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, et al. Long-term effects of delayed-release dimethyl fumarate in multiple sclerosis: Interim analysis of ENDORSE, a randomized extension study. *Mult Scler* 2016; pii: 1352458516649037
182. Linker RA, Haghikia A. Dimethyl fumarate in multiple sclerosis: latest developments, evidence and place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis* 2016; 7: 198-207; <https://doi.org/10.1177/2040622316653307>
183. Furneri G, Santoni L, Marchesi C, et al. Cost-effectiveness analysis of delayed-release dimethyl-fumarate in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in Italy. *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways* 2016; 17: 67-80; <http://dx.doi.org/10.7175/fe.v17i2.1251>
184. Furneri G, Santoni L, Marchetti C. Budget impact analysis of delayed-release dimethyl-fumarate in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in Italy. *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways* 2016; 17: 29-39; <http://dx.doi.org/10.7175/fe.v17i1.1237>
185. Hutchinson M, Fox RJ, Havrdova E, et al. Efficacy and safety of BG-12 (dimethyl fumarate) and other disease-modifying therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and mixed treatment comparison. *Curr Med Res Opin* 2014; 30: 613-27; <https://doi.org/10.1185/03007995.2013.863755>
186. Zhang X, Hay JW, Niu X. Cost effectiveness of fingolimod, teriflunomide, dimethyl fumarate and intramuscular interferon-β1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2015; 29: 71-81; <https://doi.org/10.1007/s40263-014-0207-x>
187. Gasche D, Restovic G, Casado V, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Delayed-Release Dimethyl Fumarate for The Treatment of Relapsing Remitting Multiple Sclerosis In Spain. *Value Health* 2015; 18: A755; <https://doi.org/10.1016/j.jval.2015.09.2931>
188. Granfeldt D, Björstad Å, Öhrman S, et al. The Cost Effectiveness of Delayed-Release Dimethyl Fumarate Versus Interferon Beta-1b In A Swedish Setting. *Value Health* 2015; 18: A757; <https://doi.org/10.1016/j.jval.2015.09.2467>
189. Miguel LS, de Sá J, Pinheiro B, et al. Cost-Utility Analysis of Delayed-Release Dimethyl Fumarate For The Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis In Portugal. *Value Health* 2015; 18: A758; <https://doi.org/10.1016/j.jval.2015.09.2469>
190. Olsen J, Wiren A. Cost-Effectiveness of Dimethyl Fumarate Treatment for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis From A Danish Perspective. *Value Health* 2015; 18: A758; <https://doi.org/10.1016/j.jval.2015.09.2469>
191. Soini EJ, Joutseno J, Sumelahti M. Cost-Effectiveness of First-Line Disease-Modifying Therapies (Dmts) For Relapsing-Remitting Ms (Rrms). *Value Health* 2015; 18: A756; <https://doi.org/10.1016/j.jval.2015.09.2459>
192. NICE – National Institute for Health and Care Excellence. Dimethyl fumarate for treating relapsing-remitting multiple sclerosis - NICE technology appraisal guidance [TA320]. Disponibile su: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta320> (ultimo accesso settembre 2016)
193. SMC – Scottish Medicine Consortium. Technology Assessment - Dimethyl fumarate (Tecfidera). Disponibile su: [https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/886\\_13\\_dimethyl\\_fumarate\\_Tecfidera/dimethyl\\_fumarate\\_Tecfidera](https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/886_13_dimethyl_fumarate_Tecfidera/dimethyl_fumarate_Tecfidera) (ultimo accesso settembre 2016)
194. HAS – Haute Autorité de Santé. Transparency Committee Opinion. Tecfidera, 7 May 2014. Disponibile su: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1743058/fr/tecfidera-dimethyl-fumarate-traitement-de-fond-de-la-sclerose-en-plaques](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1743058/fr/tecfidera-dimethyl-fumarate-traitement-de-fond-de-la-sclerose-en-plaques) (ultimo accesso settembre 2016)
195. QWiG Reports – Commission No. A14-14. Dimethyl fumarate –Benefit assessment according to §35a Social Code Book V1. Disponibile su: <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a14-14-dimethyl-fumarate-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v-dossier-assessment.6130.html> (ultimo accesso settembre 2016)
196. The Pharmaceutical Benefits Scheme of Australia. Application for: Dimethyl Fumarate, capsules, 120 mg and 240 mg, Tecfidera® - July 2013. Disponibile su: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/dimethyl-fumarate> (ultimo accesso settembre 2016)
197. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Drug Expert Committee - Final recommendation for Tecfidera -February 2013. Disponibile su: <https://www.cadth.ca/dimethyl-fumarate-6> (ultimo accesso settembre 2016)







## **CONFLITTO DI INTERESSI**

- GF ha ricevuto, al di fuori del presente lavoro, fee per l'attività di relatore da Biogen e fee di consulenza per la conduzione di analisi farmecoeconomiche nel campo della sclerosi multipla
- LGM ha ricevuto grant di ricerca da Biogen nel campo della sclerosi multipla e da Roche, Bayer e Merck Serono al di fuori del campo della sclerosi multipla; fee per l'attività di relatore da Biogen nel campo della sclerosi multipla e da Bayer e Roche al di fuori del campo della sclerosi multipla; fee di consulenza da Biogen nel campo della sclerosi multipla
- APC ha ricevuto fee per l'attività di relatore da Takeda, Bayer, Allergan, Therabel e Baxalta e fondi di ricerca da Novartis, al di fuori del campo della sclerosi multipla
- CP ha ricevuto fee di consulenza e per attività congressuali da Actelion, ALmirall, Biogen, Merck Serono, Novartis, Roche, Sanofi e Teva e fondi di ricerca da Merck Serono, Novartis, Sanofi e Teva
- GC ha ricevuto fee di consulenza per la partecipazione ad Advisory Board da Novartis, Teva, Sanofi, Genzyme, Merck Serono, Bayer e Actelion e onorari per l'attività di relatore da Novartis, Teva, Sanofi, Genzyme, Merck Serono, Bayer, Biogen ed Excemed
- MPA è stato membro di Advisory Board per Biogen, Novartis, Admirall, Roche e Genzyme; ha ricevuto onorari per attività di relatore da Biogen-Idec, Sanofi Aventis, Merck Serono, Teva, Genzyme, Almirall e Novartis, ha ricevuto grant di ricerca da Biogen-Idec, Merck-Serono, Novartis e Teva
- AS è stato membro di Advisory Board per Biogen-Idec e Novartis, ha ricevuto onorari per l'attività di relatore da Genzyme, Merck Serono, Fondazione Serono ed Excemed
- PAC e PP non hanno conflitti d'interesse da dichiarare