

Strategia di *Escalation* o *Early High Effective* per il paziente con Sclerosi Multipla

Marco Capobianco

SCDO Neurologia e Centro di Riferimento Regionale Sclerosi Multipla (CReSM) - AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO)

Lo sviluppo esponenziale dei farmaci approvati negli ultimi 10 anni per la Sclerosi Multipla (SM) sta modificando radicalmente la strategia terapeutica applicabile alla malattia.

Seguendo la classificazione proposta dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) per i criteri di prescrivibilità, i farmaci attualmente approvati per la Sclerosi Multipla sono suddivisi in farmaci di I linea e farmaci di II linea, ove la distinzione risiede soprattutto sui rischi connessi agli eventi avversi potenziali, ma che porta con sé anche una differente efficacia almeno per quanto riguarda i parametri di attività infiammatoria di malattia, cioè riduzione del tasso annualizzato di ricadute, riduzione dell'accumulo di nuove lesioni o lesioni attive alla risonanza magnetica.

I farmaci di I linea sono gli interferoni (in tutte le loro varianti di dose, frequenza e via di somministrazione), il glatiramer acetato, la teriflunomide e il dimetilfumarato, mentre di II linea sono fingolimod, natalizumab, ocrelizumab, alemtuzumab, cladribina, mitoxantrone.

In quest'ottica la strategia terapeutica adottabile può essere definita di "*Escalation*" (ESC), cioè decidere di iniziare con un farmaco ad alta sicurezza ma efficacia moderata (generalmente una I linea), cambiando quindi terapia qualora non si verifichi risposta terapeutica, piuttosto che iniziare con un farmaco ad alta efficacia e rischio più elevato (farmaci di II linea). Quest'ultima strategia definita *Early High Effective* (EHE) contempla 2 diverse modalità di azione: la strategia di *Induction* o meglio definibile *Immune Reconstitution Therapy* (IRT), in cui il farmaco, generalmente somministrato con protocolli che prevedono un breve periodo di somministrazione, determina un profondo cambiamento dell'assetto immunologico del paziente, secondario all'intensa ma rapida immunosoppressione/immunoablazione e quindi alla ricostituzione del sistema immunitario stesso (ad es. alemtuzumab, cladribina), piuttosto che una terapia immunosoppressiva/

immunomodulante cronica (*Chronic Immunosuppression*) ad elevata efficacia che mantenga il sistema immunitario in uno stato di equilibrio "anti-infiammatorio" a lungo termine mediante la somministrazione costante del farmaco (ad es. fingolimod, natalizumab).

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) contempla la possibilità di un approccio EHE, attraverso il "criterio B" di prescrivibilità, che consente la somministrazione dei farmaci EHE come prima terapia in pazienti con almeno 2 ricadute disabilitanti nel corso dell'ultimo anno (con incompleto recupero), e 1 o più lesioni captanti gadolinio alla RM cerebrale o comparsa di un aumento significativo del carico lesionale alla RM.

La scelta della strategia terapeutica si basa sulla valutazione dei fattori prognostici del singolo paziente, ovviamente prendendo anche in considerazione le aspettative del paziente, il suo stile di vita, la sua propensione al rischio (Figura 1).

La strategia adottata prevede poi la valutazione di fattori legati al farmaco e implica un continuo *re-assessment* del paziente per verificarne la risposta terapeutica e adeguare la terapia qualora non vi sia risposta ottimale al farmaco scelto (Figura 2).

Strategia "*Escalation*"

Nei pazienti in cui vengono giudicati fattori prognostici favorevoli all'esordio, la prima scelta terapeutica può ricadere in una strategia di *Escalation* (ESC), quindi in una terapia di I linea, con una verifica costante della risposta terapeutica onde poi identificare la necessità di un cambiamento terapeutico qualora si verifichi una risposta sub-ottimale.

L'ottimizzazione terapeutica precoce alla luce dei parametri di risposta terapeutica, siano essi clinici o di risonanza magnetica, può modificare il decorso di malattia dei pazienti.

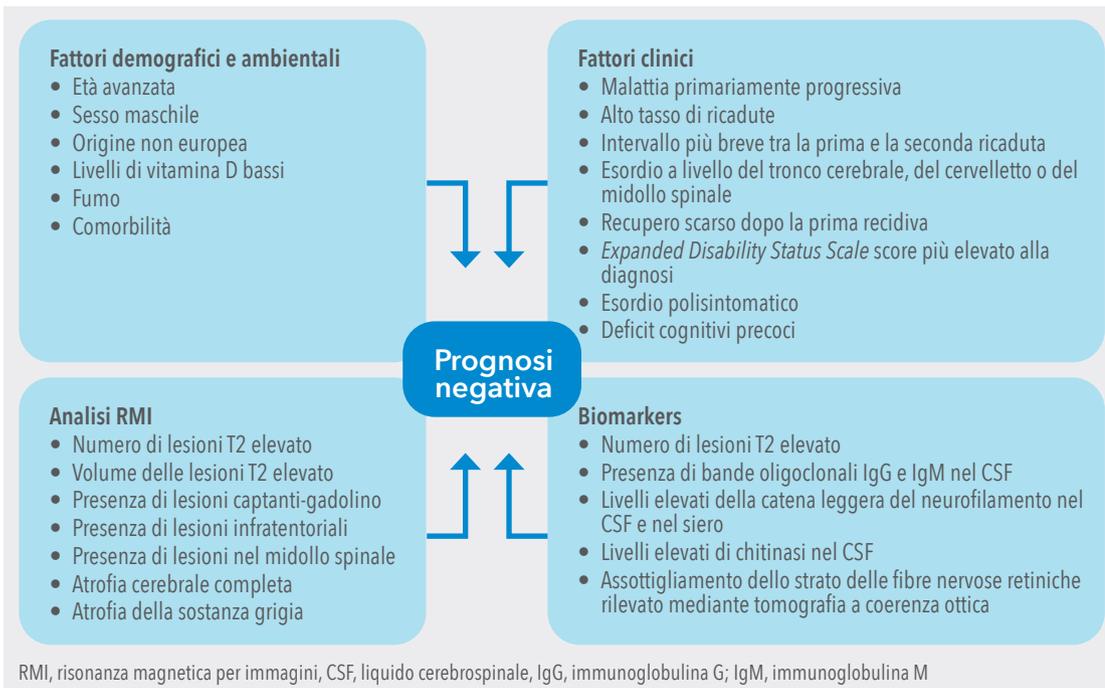


Fig.1 - Fattori Prognostici Negativi.

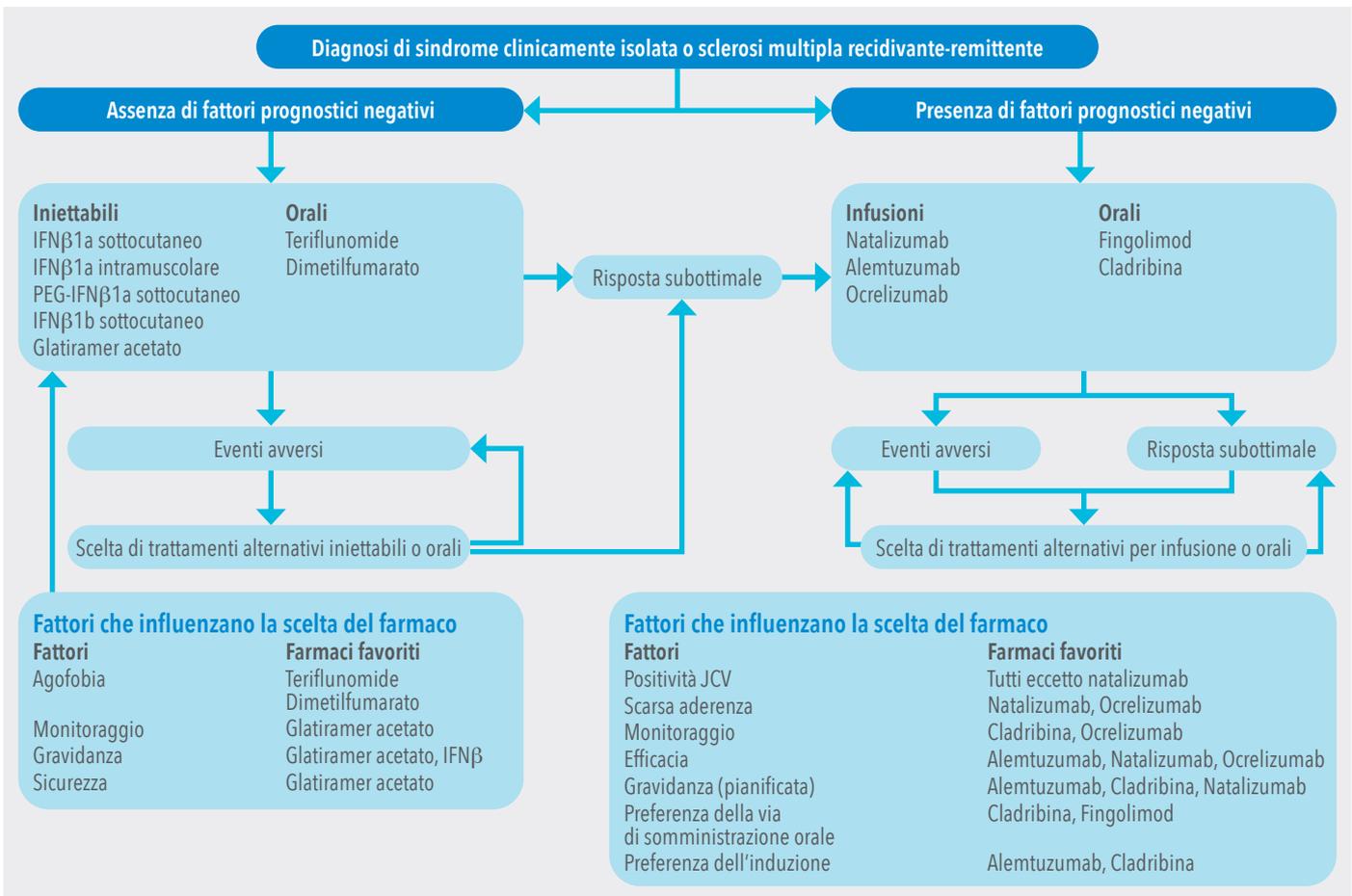


Fig.2 - Algoritmo Terapeutico e Fattori legati al Farmaco.

Non vi è dubbio che l'incremento dei farmaci disponibili abbia portato nel tempo ad un aumento delle possibilità per il paziente di andare incontro ad uno *switch* terapeutico: il tempo intercorso tra il primo farmaco ed il primo *switch* nel 25% di 5929 pazienti dell'*Adelphi MS Disease Program* è sceso da 3,6 anni per i pazienti diagnosticati prima del 2006 a 1,2 anni per i pazienti diagnosticati nel 2014.

L'approccio di *switch* terapeutico può prevedere, alla luce del rapporto rischio/beneficio di ogni singolo farmaco la scelta di *switch* "laterale" tra farmaci di I linea, piuttosto che *switch* "verticale" a farmaci di II linea (ESC), ove nel primo caso si va a soppesare maggiormente la sicurezza del farmaco mentre nel secondo approccio viene preferita la valutazione di efficacia relativa del farmaco in questione.

Da un punto di vista teorico, il passaggio ad una diversa terapia di I linea considerando il meccanismo d'azione differente di ogni farmaco potrebbe portare ad un controllo efficace della malattia; tuttavia i dati di letteratura ad oggi pubblicati sono coerenti nel definire che un approccio ESC sia più efficace, portando un maggior numero di pazienti ad un controllo di malattia ottimale.

Già nel 2012 Prosperini et al. dimostrarono in un gruppo di 266 pazienti *non-responder* a DMDs di I linea che lo *switch* a natalizumab aumentava la probabilità di controllo dell'attività sia clinica sia radiologica a 2 anni rispetto ai pazienti che avevano seguito una strategia di *switch* "laterale": in particolare il rischio relativo di essere NEDA (*No Evidence of Disease Activity*)-3 a 1 e 2 anni era rispettivamente dello 0,81 e 0,46 in favore dei pazienti che andavano incontro allo *switch* "verticale" ($p < 0,0001$).

Tali risultati sono poi stati confermati e ripetuti in diversi studi di *real-life* negli anni a seguire, ove viene sempre mostrata una maggiore efficacia nel passaggio ad un trattamento di II linea (strategia ESC) rispetto allo *switch* "laterale" tra I linee nel caso in cui la scelta dello *switch* sia guidata dall'inefficacia terapeutica.

In particolare, studi dal registro internazionale MSBase dimostrano che sia il passaggio a natalizumab sia a fingolimod determina un controllo migliore della malattia in termini di *relapse rate* annualizzato, percentuale di pazienti liberi di attività clinica di malattia e percentuale di pazienti liberi da progressione di malattia.

Paolicelli et al. hanno poi pubblicato un recente studio dal Registro Italiano Sclerosi Multipla che ha preso in considerazione la risposta terapeutica in 97 pazienti *switcher* da IFN a fingolimod confrontati con 2 gruppi alternativi di pazienti, 849 pazienti trattati in I linea con IFN e 157 pazienti trattati in I linea con fingolimod, matchati per *propensity score*.

Lo *switch* a fingolimod riduce il rischio di ricadute e la progressione di disabilità riportando i pazienti ad un controllo di malattia simile a quello dimostrato dai pazienti trattati in I linea con fingolimod (approccio EHE), dimostrando che un farmaco a più alta efficacia offre dei vantaggi in termini di controllo di malattia non solo nei pazienti *naïve* ma anche nei pazienti *switcher*.

In conclusione quindi tutti i dati derivati da studi di *real-life* sottolineano l'importanza di un'*escalation* precoce nei pazienti *non-responder* ai farmaci di I linea: sebbene non vi sia ad oggi un *sequencing* terapeutico sicuramente migliore dell'altro, non vi è dubbio che la strategia di *switch* "verticale", qualora precoce e costruita sul singolo paziente sulla base della valutazione dei suoi fattori prognostici e del rapporto rischio/beneficio del farmaco proposto, sia da considerare la strategia terapeutica ottimale in quei pazienti che dimostrino una risposta non ottimale al primo trattamento proposto.

Strategia "Early High Effective" (EHE)

La strategia terapeutica da adottare nei pazienti con indici prognostici negativi dovrebbe ricadere sull'uso precoce e *naïve* di farmaci ad elevata efficacia, che inducano una risposta terapeutica rapida e altamente efficace con un mantenimento dello stato di risposta nel lungo termine.

Una proposta di categorizzazione dei trattamenti EHE prevede immunomodulazione e immunosoppressione a lungo termine che richiede la continua somministrazione della terapia (fingolimod e natalizumab) rispetto ad una terapia a breve durata di somministrazione che induca una risposta terapeutica mantenuta nel tempo: ad es. mitoxantrone è un immunosoppressore non selettivo che è stato largamente utilizzato in passato come strategia di *induction*, seguito da un farmaco a più bassa efficacia; più recentemente lo sviluppo di alemtuzumab e cladribina ha sviluppato il concetto di terapia immunoriconstitutiva pulsata (*pulsed-IRT*), cioè la somministrazione di un farmaco ad elevata efficacia, seguito da un lungo periodo di osservazione "senza" terapia fino al momento in cui riappare attività di malattia (Figura 3).

Non vi è dubbio che la terapia che meglio descrive la strategia di *pulsed-IRT* sia rappresentata dal trapianto autologo di cellule staminali emolinfopoietiche (AH SCT), ma il meccanismo di azione e la modalità di somministrazione di alemtuzumab e cladribina assurgono a questo ruolo anche questi due farmaci, naturalmente con un profilo di efficacia diversa, in particolare in termini di raggiungimento di uno stato di non evidenza di attività di malattia (*No Evidence of Disease Activity* - NEDA), declinabile secondo

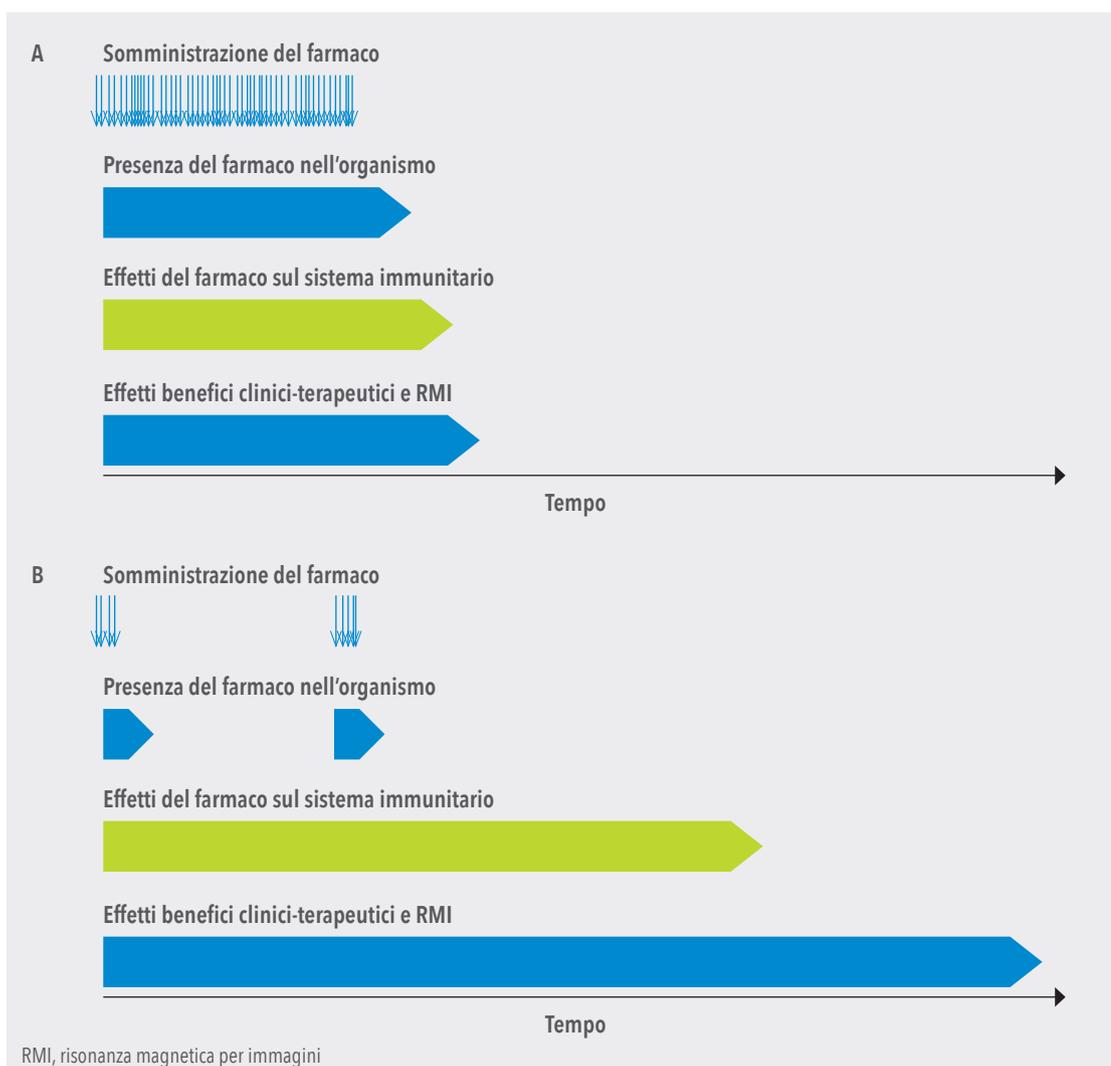


Fig.3 - Concetto di Immunosoppressione/immunomodulazione continua (A) e Terapia Immunoricostruttrice (B).

i diversi parametri di risposta terapeutica presi in considerazione (ricadute cliniche, progressione di disabilità, attività di malattia alla risonanza magnetica, atrofia cerebrale, progressione di danno cognitivo, biomarcatori di danno neuronale come neurofilamenti sierici, ecc.).

Differente è invece l'inquadramento di ocrelizumab, poiché è definibile sia immunosoppressore cronico, sia *pulsed-IRT* data la sua frequenza di somministrazione semestrale, ma non è chiaro quale sia la durata di azione del farmaco stesso in termini di durata di NEDA oltre i 6 mesi, per cui viene attualmente utilizzato alla stregua di fingolimod e natalizumab, cioè cronicamente con infusioni ogni 6 mesi.

Escalation versus Early High Effective

Nel 2019 è stato pubblicato un lavoro svolto dal consorzio MS-base che ha confrontato le due strategie terapeutiche

in 21 diverse nazioni, per un totale di 68 centri SM. I pazienti considerati eleggibili per il confronto erano 9452. Dopo un *matching* per *propensity score* sono stati confrontati 380 pazienti trattati con approccio *escalation* (Interferone o Glatiramer Acetato come prima terapia) *versus* 235 pazienti trattati con EHE (Fingolimod, Natalizumab o Alemtuzumab come prima terapia). L'*outcome* di analisi era il passaggio a fase progressiva di malattia: dall'analisi è risultato che le terapie EHE hanno ridotto del 44% il rischio di passaggio a fase progressiva di SM ($p=0,046$), già ad un *follow-up* medio di circa 5 anni. Il dato ha mantenuto una significatività anche considerando quei pazienti che avevano iniziato una terapia con Interferone o Glatiramer Acetato, ma poi erano passati nei primi anni a terapie ad elevata efficacia come Mitoxantrone o Ciclofosfamide.

Sempre nel 2019 un altro lavoro ha confrontato *escalation* ed EHE. In questo lavoro sono stati retrospettivamente

analizzati i dati di 592 pazienti, di cui 104 trattati con anticorpi monoclonali come prima terapia (EHE) e 488 con Interferone, Glatiramer Acetato o farmaci orali (approccio *escalation*). I due gruppi erano disomogenei per caratteristiche basali, dato che l'approccio EHE è stato riservato a pazienti con una maggiore attività infiammatoria di malattia: il tasso annualizzato di ricadute (ARR) pre-terapia era 1,7 per i pazienti trattati con EHE, e 0,7 per quelli ESC.

Nonostante un fattore prognostico più negativo, i pazienti avviati a EHE hanno un ARR più basso nel *follow-up*: 0,16 nel gruppo ESC e 0 nell'EHE ($p = 0,02$). Soprattutto, il gruppo EHE mostra un ridotto rischio (del 30% circa) di accumulo irreversibile di disabilità.

Un ulteriore recente studio dimostra che l'approccio EHE offre dei vantaggi rispetto a ESC: nello studio RE-LODIMS di Paolicelli et al. già precedentemente citato, l'approccio iniziale con EHE (in questo caso fingolimod) riduce la probabilità di progressione di disabilità rispetto ad un approccio ESC (interferone).

Inerzia terapeutica

Che si tratti di iniziare una terapia o di cambiare farmaco in caso di non risposta, il clinico deve essere conscio del rischio di cadere in un atteggiamento definito "inerzia terapeutica".

Per inerzia terapeutica si intende il non iniziare una terapia adeguata alle caratteristiche prognostiche della malattia quando ciò sarebbe necessario, o il non aumentare dose/

potenza del trattamento quando il paziente non è in un regime terapeutico ottimale.

Nel 2018 è stato pubblicato uno studio in cui ad un gruppo di neurologi erano presentati 20 casi clinici di persone con SM in cui si verificavano vari scenari di risposta insoddisfacenti in pazienti in DMD di I linea. L'obiettivo era verificare in quanti e quali scenari il neurologo ricadeva in uno stato di inerzia terapeutica, cioè non decideva nel caso clinico di passare a terapia di II linea. Allo studio hanno risposto 64 esperti di SM e 32 neurologi generali. L'inerzia terapeutica è stata presente nel 69% dei casi quando venivano sottoposti a neurologi generali e, sorprendentemente, ben nel 47% dei casi quando ad effettuare una scelta erano gli esperti di SM. In particolare, lo scenario in cui più frequentemente gli esperti di SM andavano incontro a inerzia terapeutica era la presenza, durante terapia di I linea, di 1 ricaduta e 1 lesione attiva alla risonanza magnetica.

Le cause possibili di inerzia terapeutica sono plurime, legate a fattori di personalità e cultura del medico, caratteristiche cliniche o di attitudine del paziente, o contingenze pratiche, e sono elencate nella tabella 1, adattata da una review di Saposnik e Montalban sull'argomento.

Conclusioni

Le strategie terapeutiche per la cura della persona con Sclerosi Multipla sono radicalmente cambiate negli ultimi anni grazie alla disponibilità di nuovi farmaci con differenti meccanismi d'azione e gradi di efficacia.

Fattori correlati al medico	Fattori correlati al paziente	Fattori sanitari
Incapacità di fissare degli obiettivi chiari	Demografici (e.g. età avanzata)	Mancanza di linee guida
Errori nella valutazione del rischio	Interpretazione errata dell'attività clinica (e.g. attacchi non disabilitanti)	Copertura e finanziamenti per DMT (governo, sistema sanitario, etc.)
Incapacità di identificare comorbidità che influenzano gli <i>outcome</i> clinici	Attività radiologica	Mancanza di pianificazione delle visite
Sottovalutazione dei bisogni del paziente	Scarsa propensione al cambiamento	Mancanza di piani di emergenza per i pazienti che manifestano sintomi nuovi
Bassa tolleranza all'incertezza terapeutica	Malattia mentale concomitante (e.g. depressione con effetti sulla cura di sé)	Risorse limitate (e.g., spazi clinici per la SM, appuntamenti non disponibili, scarsa capacità clinica e RMI)
Scarsa propensione a rischi non noti/status quo	Effetti collaterali dei nuovi DMT	Costi elevati
Comportamento di emulazione (seguire una precedente ed errata decisione di un collega)	Scarsa comunicazione	Mancanza di coordinazione dei servizi sanitari
Approccio nichilista	Mancanza di fiducia	
Gap conoscitivo (mancanza di conoscenza delle linee guida cliniche)		

Tab.1 - Fattori determinanti inerzia terapeutica.

DMT, farmaci modificanti la malattia

Mentre per pazienti con fattori prognostici positivi all'esordio può essere proposta una strategia di *escalation*, la presenza di fattori prognostici negativi o intermedi dovrebbe far optare alla scelta di una strategia *Early High Effective*; in questa strategia, in base a fattori legati al farmaco in analisi e alla propensione al rischio del paziente può essere adottata una strategia di immunosoppressione con-

tinua piuttosto che una strategia di induzione o *pulsed*-IRT. Qualunque sia la scelta iniziale è comunque necessaria una continua rivalutazione del paziente per verificarne la risposta terapeutica ed adattare la strategia terapeutica, evitando un atteggiamento di inerzia che può comportare maggiori rischi per il paziente di progressione di disabilità e peggiori *outcomes* clinici.

Bibliografia

- Brown JW, Coles A, Horakova D, et al. Association of initial disease-modifying therapy with later conversion to secondary progressive multiple sclerosis. *JAMA* 2019;321(2):175-187.
- Harding K, Williams O, Willis M et al. Clinical outcomes of escalation vs early intensive disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2019; 76(5): 536-541.
- He A, Spelman T, Jokubaitis V, et al. Comparison of switch to fingolimod or interferon beta-1a/glatiramer acetate in active multiple sclerosis. *Jama Neurol* 2015;72(4):405-13.
- O'Connor PJ, Sperl-Hillen JAM, Johnson PE, et al. Clinical inertia and outpatient medical errors. In: Henriksen K, Battles JB, Marks ES, Lewin DI, editors. *Advances in patient safety: from research to implementation*. (Vol. 2), Rockville, MD: Concepts and Methodology (2005).
- Paolicelli D, Lucisano G, Manni A et al. Retrospectively acquired cohort study to evaluate the long-term impact of two different treatment strategies on disability outcomes in patients with relapsing multiple sclerosis (RE. LO.DI.MS): data from the Italian MS Register. *J Neurol* 2019;266(12):3098-3107.
- Prosperini L, Gianni C, Leonardi L, et al. Escalation to natalizumab or switching among immuno-modulators in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012;18(1):64-71.
- Rotstein D, Montalban X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2019;15(5):287-300.
- Saposnik G, Montalban X, Selchen D, et al. Therapeutic inertia in multiple sclerosis care: a study of canadian neurologists. *Front Neurol* 2018;9:781.
- Saposnik G, Montalban X. Therapeutic inertia in the new landscape of multiple sclerosis care. *Front Neurol* 2018;9:174.
- Sorensen PS, Sellebjerg F., Pulsed immune reconstitution therapy in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2019;12:1-16.
- Spelman T, Kalincik T, Zhang A, et al. Comparative efficacy of switching to natalizumab in active multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol* 2015;2(4):373-87.
- Wakeford C, Ye X, Pike J, et al. Changing disease modifying therapy switching dynamics for relapsing-remitting multiple sclerosis patients" - ECTRIMS Online Library. 2017; 200339; P684.