

Sequencing: gestione del trattamento in SM oggi

Roberta Fantozzi
IRCCS Neuromed, Pozzilli (IS)

La disponibilità di numerosi farmaci modificanti il decorso della Sclerosi Multipla consente oggi un approccio alla malattia sempre più personalizzato in base a genere, età, comorbidità, storia clinica e farmacologica, quadro radiologico, stile e programmi di vita del paziente.

Allo stesso tempo risultano sempre più complesse la scelta dell'opzione terapeutica più idonea per il singolo paziente e la valutazione della risposta alla terapia stessa dal momento che nella pratica clinica quotidiana ci si scontra da un lato con la necessità di una adeguata persistenza in trattamento prima di poterne verificare l'efficacia o il fallimento, dall'altra con l'indicazione ad un intervento rapido, aggressivo ed efficace proprio in quella fase iniziale di malattia tanto predittiva in termini di prognosi a lungo termine.

Se in passato erano soprattutto i parametri clinici quali il numero di ricadute e la progressione della disabilità a guidarci nella scelta e nella valutazione della risposta al trattamento, oggi sempre più si ricerca, sia nei trial registrativi che nella pratica clinica, il supporto e la sensibilità di parametri di risonanza e di marcatori biologici: sensibilità tanto più richiesta quanto maggiore è la disponibilità di opzioni terapeutiche.

Il concetto di "Disease Activity Free" si identifica ad oggi con lo status di NEDA ovvero assenza di *relapse*, assenza di disabilità/progressione clinica, assenza di attività radiologica, assenza di perdita di volume cerebrale, pertanto anche l'attività subclinica di malattia documentata dalla comparsa di nuove lesioni in T2 o la progressione clinica di malattia in assenza di franca attività radiologica vanno considerati indici di "risposta sub-ottimale" al trattamento e di aumentato rischio di disabilità a lungo termine e rappresentano quindi per il neurologo l'indicazione ad uno switch verso un farmaco di efficacia maggiore o con un diverso meccanismo d'azione.

Lo status di NEDA rappresenta dunque l'indicatore as-

soluto e ideale di risposta al trattamento ma è piuttosto la "Minimal Evidence of Disease Activity", ovvero il grado di attività di malattia percepita come tollerabile in corso di trattamento, nell'estrema variabilità dei suoi singoli parametri, a decretare il successo o il fallimento di una terapia nella pratica clinica quotidiana.

In modo forse troppo semplicistico oggi classifichiamo i farmaci modificanti il decorso di malattia in prime, seconde e terze linee in base all'effetto atteso in termini di risposta terapeutica ma è imprescindibile per il neurologo clinico una adeguata conoscenza dei meccanismi d'azione dei farmaci e del loro impatto sul sistema immunitario al fine di meglio posizionarli nella lunga e spesso complessa storia clinica e farmacologica dei pazienti con SM dal momento che solo una corretta selezione del paziente ed il giusto *timing* dell'intervento possono garantire efficacia e sicurezza del trattamento stesso.

In base alla risposta terapeutica attesa sul decorso della malattia possiamo per lo più identificare terapie di moderata efficacia come Interferoni (IFNs) e Glatiramer Acetato (GA), terapie orali di efficacia moderata-alta come teriflunomide, dimetilfumarato (DMT), fingolimod, cladribina e terapie monoclonali (anti-VLA-4, anti-CD20, anti-CD52) considerate generalmente ad elevata efficacia; è tuttavia il giusto meccanismo d'azione che deve indirizzarci nella scelta del farmaco sia nel paziente *naïve* ma soprattutto nel paziente in *switch* per inefficacia o per intolleranza/*safety* (come ad esempio in caso di persistente linfopenia di grado 2-3 in corso di DMF o di elevata positività per JCV in corso di natalizumab) e ancor più nel paziente che necessita di ritrattamento dopo "*induction therapy*" per l'effetto immunodepletivo a lungo termine e l'immunosoppressione profonda e prolungata che ne conseguono.

Infatti, pur essendo efficacia e profilo di sicurezza a breve e lungo termine del trattamento strettamente correlati al

meccanismo d'azione del farmaco, il rischio di eventi avversi seri è fortemente condizionato anche dallo "status" immunologico del paziente e quindi dall'effetto di precedenti terapie sul sistema immunitario stesso.

In base al meccanismo d'azione, che per alcuni farmaci risulta particolarmente complesso e noto solo in parte, possiamo identificare farmaci ad effetto immunomodulante come IFNs, GA, DMT e teriflunomide (cui viene riconosciuta anche una modesta attività immunodepletiva), farmaci con effetto sul "trafficking" linfocitario come natalizumab e fingolimod; agenti immunodepletivi come mitoxantrone, cladribina, ocrelizumab e alemtuzumab.

Obiettivo del neurologo è scegliere la migliore terapia in un determinato periodo della malattia riconoscendo il momento ottimale per lo *switch* da un farmaco cosiddetto di prima linea verso un "escalation treatment" o per una "induction therapy" nei pazienti con malattia particolarmente aggressiva, tenendo conto di variabili "paziente-dipendenti" quali storia di malattia, quadro neurologico, eventuali comorbidità, stile di vita e propensione al rischio ma soprattutto di variabili "farmaco-dipendenti" quali appunto il giusto *timing* dell'intervento, il rischio di tossicità a lungo termine e il prolungato impatto che alcuni trattamenti farmacologici potrebbero determinare nella storia immunologica del paziente pregiudicando così l'efficacia e/o la sicurezza di opzioni terapeutiche successive.

Nelle forme recidivanti-remittenti di malattia ad attività lieve-moderata o nelle Sindromi Neurologiche Clinicamente Isolate (CIS) l'approccio è in genere cauto con farmaci immunomodulanti, cosiddetti di prima linea, con possibilità di *switch*, in caso di risposta non ottimale, ad un secondo o terzo trattamento, per lo più verso farmaci cosiddetti di seconda linea o, più raramente, verso farmaci di prima linea con diverso meccanismo d'azione. Sebbene siano disponibili pochi studi "head to head", l'escalation verso una terapia cosiddetta di seconda linea risulta in genere associata ad una più significativa riduzione dell'attività clinica e radiologica di malattia.

Sebbene evidenze cliniche suggeriscano che iniziare precocemente un trattamento ad elevata efficacia possa garantire un miglior controllo della malattia a lungo termine, la strategia di "escalation" è ad oggi considerata l'approccio più appropriato nei pazienti con forme non aggressive di SM, a condizione di uno stretto e attento monitoraggio che consenta di riconoscere in tempo utile una risposta non ottimale al trattamento.

Si tratta infatti di terapie che permettono di iniziare "in sicurezza" un trattamento precoce, spesso più facilmente conciliabile con eventuali progetti di maternità delle

pazienti, con uno scarso impatto a lungo termine sul sistema immunitario e che pertanto non richiedono in genere *washout* in fase di *switch* o in fase di pianificazione di gravidanza: per le terapie iniettive (IFNs e GA) è stato recentemente approvato l'utilizzo durante l'intero corso della gravidanza e durante l'allattamento; per teriflunomide è prevista una procedura di eliminazione accelerata che in pochi giorni permette di riportare le concentrazioni plasmatiche del farmaco ai livelli di sicurezza; per DMF sempre più dati *post-marketing* confermano la possibilità di continuare il trattamento fino al concepimento.

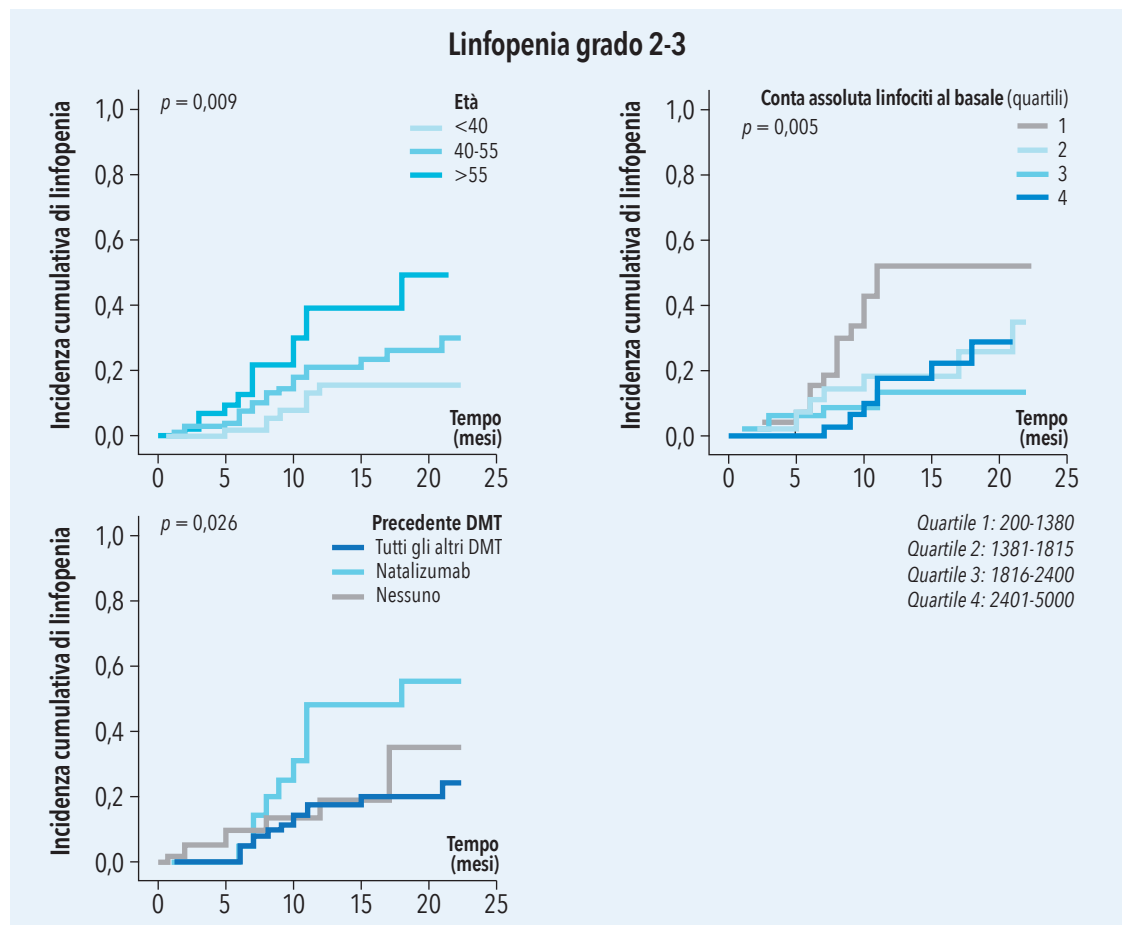
Se tuttavia l'escalation da terapie immunomodulanti di prima generazione (IFNs e GA) non pone particolari problemi di sicurezza, qualche attenzione va posta nello *switch* da immunomodulanti orali, certamente più "convenienti" dal punto di vista del paziente per il loro minor impatto sulla qualità di vita, ma con un prolungato effetto biologico sul sistema immunitario e un più alto rischio di linfopenia.

Una persistente linfopenia di grado 2-3 viene riportata nel 20-40% dei pazienti in corso di trattamento con DMF: questa condizione, correlata ad un maggior rischio di infezioni opportunistiche e di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML), richiede un più ponderato sequenziamento verso farmaci immunodepletivi o che agiscono sul *trafficking* linfocitario attraverso la barriera ematoencefalica (natalizumab) o dalle stazioni linfonodali alla circolazione sistemica (fingolimod).

La stessa attenzione va posta nello *switch* inverso dal momento che un più alto rischio di linfopenia in corso di DMF è stato osservato in pazienti precedentemente trattati con natalizumab o fingolimod che, esplicando il loro effetto biologico modificando la distribuzione linfocitaria, potrebbero inficiare l'immunosorveglianza con un conseguente aumentato rischio di PML anche a lungo termine (Figura 1).

Questo potenziale effetto "carryover" impone una "exit-RM" e, in alcuni casi, la PCR per JCV su LCS, prima di intraprendere trattamenti immunodepletivi soprattutto dopo natalizumab in pazienti JCV+ ad alto titolo che abbiano precedentemente assunto immunosoppressori come mitoxantrone o ciclofosfamide; ad oggi non sono noti i rischi correlati al precedente utilizzo di altri agenti come cladribina, alemtuzumab o ocrelizumab.

Se questo atteggiamento precauzionale permette uno *switch* in sicurezza rispetto all'effetto *carryover*, ovviando al richiesto periodo di *washout* e quindi al rischio di *rebound* per fisiologica ripresa della precedente attività di malattia, in alcuni casi un adeguato *washout* è tuttavia ne-



cessario per limitare la potenziale influenza reciproca tra i meccanismi immunologici dei farmaci utilizzati in sequenza che oltre ad aumentare il rischio di eventi avversi potrebbe inficiare la risposta terapeutica al trattamento stesso: ad esempio un *washout* di 4 settimane dopo fingolimod (emivita farmacologica di 6-9 giorni) per consentire un ritorno ad una conta linfocitaria normale è indispensabile oltre che per tutelare il paziente da possibili complicanze infettive anche per assicurare un'adeguata risposta ad eventuali terapie immunodepletive come ocrelizumab e alemtuzumab che esplicano il loro massimo effetto immunologico sui linfociti circolanti e non su quelli sequestrati a livello delle stazioni linfonodali. Per i farmaci immunosoppressivi ed immunodepletivi di più recente introduzione, sia quando utilizzati come seconda linea in pazienti non *responder* a precedente trattamento, sia quando utilizzati nei pazienti *naïve* ad elevata attività di malattia (*“induction therapy”*), non sono ancora disponibili indicazioni univoche sui giusti tempi di *washout* e su quale possa essere considerato un ottimale sequenziamento a causa della scarsa conoscenza dei

potenziali effetti additivi in termini di impatto sul sistema immunitario e di tossicità a lungo termine: ne consegue che in molti casi, nella pratica clinica quotidiana, si debba prevedere un ri-trattamento, quando previsto dalla scheda tecnica del farmaco, o una terapia di mantenimento a lungo termine utilizzando farmaci ad effetto immunomodulante (*“bridging therapy”*) che agiscono prevalentemente in modo regolatorio favorendo lo *shift* Th1-Th2 con conseguente ridotta secrezione di citochine ad effetto pro-infiammatorio.

La disponibilità di tanti farmaci con diversi meccanismi d'azione, indipendentemente dalla loro collocazione registrativa, ci permette dunque di ottimizzare e di personalizzare il trattamento in base a variabili più o meno incisive nell'arco della lunga storia clinica e farmacologica del paziente con Sclerosi Multipla e nello stesso tempo lascia intravedere la possibilità di terapie di combinazione o di trattamenti da effettuare in modo ciclico in cui gli effetti sinergici di due o più farmaci con diverso meccanismo d'azione potrebbero garantire il controllo della malattia riducendo i rischi a lungo termine.

Bibliografia

- Freedman MS, et al. *Managing Multiple Sclerosis: Treatment Initiation, Modification and Sequencing*. *Can J Neurol Sci* 2018; 45 (5): 489-503
- Comi G, et al. *The heritage of glatiramer acetate and its use in Multiple Sclerosis*. *Mult Scler Demyelinating Disord* 2016; 1-6
- Fenu G, et al. *Induction and escalation therapies in multiple sclerosis*. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem* 2015; 14 (1): 26-34
- Longbrake EE, et al. *Dimethyl fumarate-associated lymphopenia: risk factor and clinical significance*. *Mult Scler J Exp Transl Clin* 2015
- Giovannoni G, et al. *Switching patients at high risk of PML from natalizumab to another disease-modifying therapy*. *Pract Neurol* 2016;16 (5): 389-393
- Bruck W, et al. *Therapeutic decision in multiple sclerosis: moving beyond efficacy*. *JAMA Neurol* 2013; 70 (10): 1315-1324
- Fragoso YD, et al. *Alternatives for reducing relapse rate when switching from natalizumab to fingolimod in multiple sclerosis*. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016; 9 (4): 541-546
- Miller AE, et al. *Switching or discontinuing disease-modifying therapies for multiple sclerosis*. *Continuum* 2016; 22 (3): 851-863
- Giovannoni G. *Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis?* *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2015; 4 (4): 329-333
- Giovannoni G. *Disease-modifying treatments for early and advanced multiple sclerosis. A new treatment paradigm*. *Curr Opin Neurol* 2018; 31 (3): 233-243
- Chalmer TA, et al. *Treatment escalation leads to fewer relapses compared with switching to another moderately effective therapy*. *J Neurol* 2019; 266 (2): 306-315
- Cree BAC, et al. *Current therapeutic landscape in multiple sclerosis: an evolving treatment paradigm*. *Curr Opin Neurol* 2019; 32 (3): 365-377
- Harding K, et al. *Clinical Outcomes of Escalation vs Early Intensive Disease-Modifying Therapy in Patients With Multiple Sclerosis*. *JAMA Neurol* 2019; 76 (5): 536-541
- Sirbu CA, et al. *Monoclonal antibodies – a revolutionary therapy in multiple sclerosis*. *Neurol Neurochir Pol* 2020
- Grand'Maison F, et al. *Sequencing of disease-modifying therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: a theoretical approach to optimizing treatment*. *Curr Med Res Opin* 2018; 34 (8): 1419-1430
- Soelberg Sorensen P. *Safety concerns and risk management of multiple sclerosis therapies*. *Acta Neurol Scand* 2017; 136 (3): 168-186
- Merkel B, et al. *Timing of high-efficacy therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review*. *Autoimmunity Review* 2017; 16 (6): 658-665
- Ferraro D et al. *First-line disease-modifying drugs in relapsing-remitting multiple sclerosis: an Italian real-life multicenter study on persistence*. *Curr Med Res Opin* 2018; 34 (10): 1803-1807