

Timeline dei farmaci per la sclerosi multipla: possiamo parlare di algoritmo terapeutico?

Katrin Plewnia
Centro Sclerosi Multipla-Ospedale Misericordia, Grosseto

Fin dalla introduzione delle prime terapie immunomodulanti (DMT), in particolare della terapia con interferone beta 1b, negli ultimi 30 anni ci sono stati notevoli progressi nella cura della sclerosi multipla grazie all'introduzione di più di 12 nuove molecole approvate dagli organi regolatori ed ulteriori farmaci utilizzati come "off-label". Il tipo di molecola, il meccanismo d'azione, la via di somministrazione, gli effetti collaterali e i loro rischi a lungo termine variano considerevolmente.

A differenza di altre patologie autoimmuni, come per esempio l'artrite reumatoide, in cui vengono proposte chiare linee guida con algoritmi terapeutici ben delineati, nella sclerosi multipla non esistono dati scientifici sufficienti per delineare rigide regole né sulla scelta di una precisa molecola né sul loro *timing* oppure un loro utilizzo sequenziale o in associazione.

Da recenti revisioni dei maggiori studi clinici sono state prodotte varie linee guida dalle maggiori associazioni internazionali (AAN,ECTRIMS, MENACTRIMS) che forniscono indicazioni di massima sulle modalità e la tempistica del loro utilizzo con raccomandazioni sequenziali^(1,2,3). In accordo con le linee guida, massima importanza viene data ad alcuni momenti fondamentali nella gestione terapeutica di ogni singolo soggetto con SM:

- 1) raccolta di più elementi possibili per la definizione dello stato di attività della malattia e la prognosi della malattia
- 2) inizio del trattamento: scelta del farmaco più idoneo in stretta alleanza terapeutica con il paziente
- 3) valutazione della risposta terapeutica con eventuale switch ad una terapia più efficace/più tollerata
- 4) rivalutazione nel tempo per un eventuale sospensione della terapia

Attività di malattia e prognosi

Prima di scegliere la terapia più idonea per un paziente è fondamentale caratterizzare con più elementi possibili l'attività di malattia e la prognosi del paziente. Oltre ai fattori più prettamente clinici, molti studi hanno correlato fattori demografici, neuroradiologici e la presenza e i livelli di *biomarkers* alla prognosi. Fra i fattori legati alla malattia, la frequenza delle ricadute nei primi due anni dall'esordio di malattia oltre all'intervallo tra la prima e la seconda ricaduta influenza pesantemente la conversione alla fase secondariamente progressiva con disabilità elevata⁽⁴⁾.

Tra i fattori demografici più importanti ci sono l'età d'esordio e il sesso. È ormai noto da ampi studi di popolazione che persone con esordio di malattia in età precoce raggiungono livelli di disabilità ad un'età assoluta più giovane, anche se gli intervalli fra l'esordio della malattia ed il momento di comparsa della disabilità sono in media più lunghi rispetto ad un esordio tardivo. In soggetti ad esordio tardivo infatti può essere osservato un periodo molto più breve fino alla comparsa di una disabilità significativa. Gli uomini hanno una progressione più rapida delle donne, i soggetti di origine caucasica in generale hanno un decorso meno grave rispetto ad altri gruppi etnici quali ispanici ed afro-americani. Tra i fattori ambientali e di comorbidità devono essere considerati bassi livelli di vitamina D 25-OH nel siero, il fumo di sigaretta e un elevato *body mass index*, fattori che aumentano il rischio di sviluppare la malattia e di accelerare la comparsa di disabilità. Anche varie comorbidità come la presenza di ipertensione arteriosa, dislipidemia e disturbi dell'umore peggiorano la prognosi per un' aumentata frequenza di ricadute e progressione. (figura 1)

Inizio terapia e scelta del farmaco

Anche se non vi sono indicazioni specifiche sul momento d'inizio della terapia con DMT nel paziente di nuova dia-

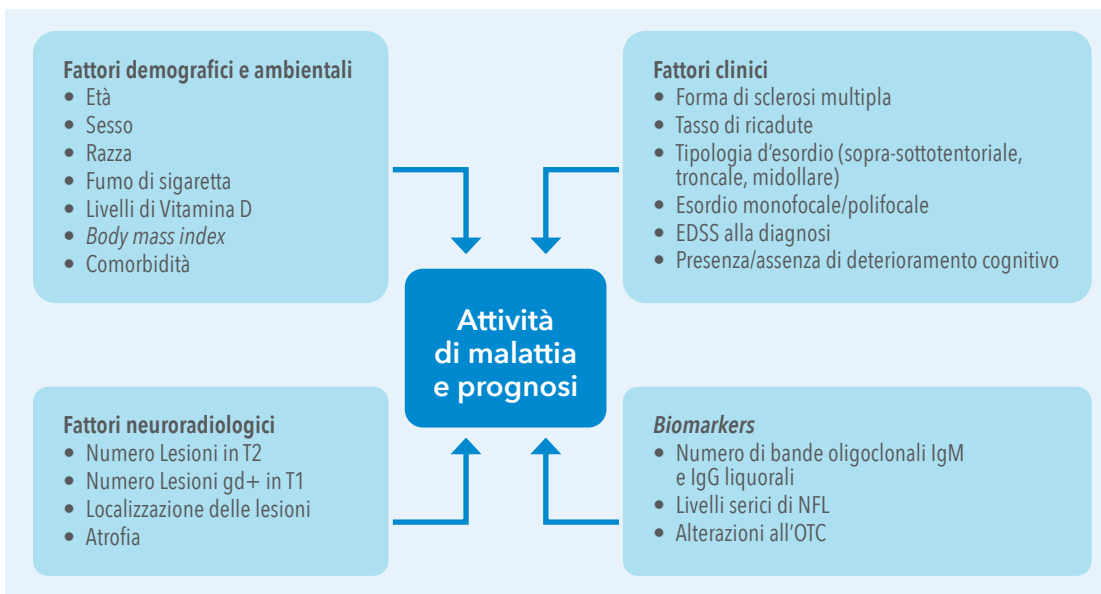


Fig. 1 - Fattori con significato prognostico fondamentali per la determinazione dell'attività di malattia.

gnosi, sia le linee guida europee che americane concordano su un inizio prima possibile della terapia con un DMT^(1,2,3). Una volta inquadrata l'attività della malattia e la conseguente prognosi è necessario scegliere la strategia terapeutica. Abitualmente viene seguito un approccio ad *escalation* che prevede l'utilizzo di farmaci più sicuri, ma con ridotto profilo di efficacia che vanno sostituiti con farmaci a più elevata efficacia in caso di mancata risposta terapeutica.

Per i casi a prognosi più lieve possono essere proposti i classici farmaci iniettivi di prima linea, finora considerati i più sicuri in termini di eventi avversi gravi. Nelle forme a prognosi più importante possono essere proposti farmaci orali come il dimetilfumarato oppure la teriflunomide o fingolimod. Tuttavia, recenti lavori di confronto concludono che l'assunzione precoce di farmaci ad elevata efficacia come alemtuzumab, natalizumab e fingolimod è superiore ai farmaci di "prima linea" nel prevenire/ritardare la comparsa della fase secondariamente progressiva^(4,5,6). Pertanto, in caso di prognosi più severa può essere invece opportuno un approccio di induzione, che prevede l'utilizzo iniziale di una terapia con farmaci ad elevata efficacia al fine di indurre un cambiamento del sistema immunitario tale da poter eventualmente successivamente ridurre l'impatto terapeutico con farmaci a più bassa efficacia ma con profilo di *safety* migliore. (figura 2)

I farmaci più adatti a tale strategia terapeutica appaiono essere farmaci con importanti proprietà immunodepletive come ocrelizumab, alemtuzumab e cladribina. Importanti dati di valutazione di un'eventuale superiorità di una strategia rispetto all'altra deriveranno dai risultati dello studio TREAT-MS attualmente in corso.

Per ottenere una comprensione migliore e conseguentemente una più ampia aderenza alla terapia scelta, la discussione dell'inizio terapia, secondo le raccomandazioni americane dell'AAN 2018, dovrebbe svolgersi in una seduta dedicata. Nelle persone restie ad una terapia iniettiva possono essere proposti farmaci orali quali dimetilfumarato o teriflunomide, la terapia va invece personalizzata in persone con comorbidità: persone affette da sindrome depressiva potrebbero non beneficiare dalla terapia con interferoni, la presenza di una patologia cardiovascolare può controindicare l'utilizzo di una terapia con fingolimod o teriflunomide. La presenza di una patologia epatica preesistente rende ancora controindicato l'inizio di una terapia con cladribina o fingolimod⁽⁷⁾. Dato l'esordio frequente della sclerosi multipla in età riproduttiva un importante criterio di scelta di un DMT è basato sul desiderio di procreazione futura. Per una donna con forma prognostica "mild" possono essere preferiti i classici farmaci iniettivi, in particolare il glatiramer acetato, ma anche gli interferoni che non presentano effetti teratogenici e che possono essere anche proseguiti in stato di gravidanza e allattamento. Andrebbero evitati invece i farmaci orali teriflunomide e cladribina, mentre fingolimod, per la recente dimostrazione di un potenziale teratogenico, è controindicato nelle donne in età fertile non disposte ad assumere terapia anticoncezionale. In caso di forme più severe, in particolare con *JC-index* basso o assente, può essere proposta una terapia con natalizumab, farmaco con un profilo di efficacia ottimo che presenta anche buoni dati di sicurezza per una gravidanza, e può, secondo recenti studi clinici, anche essere protratto nei primi mesi di gravidanza⁽⁸⁾.

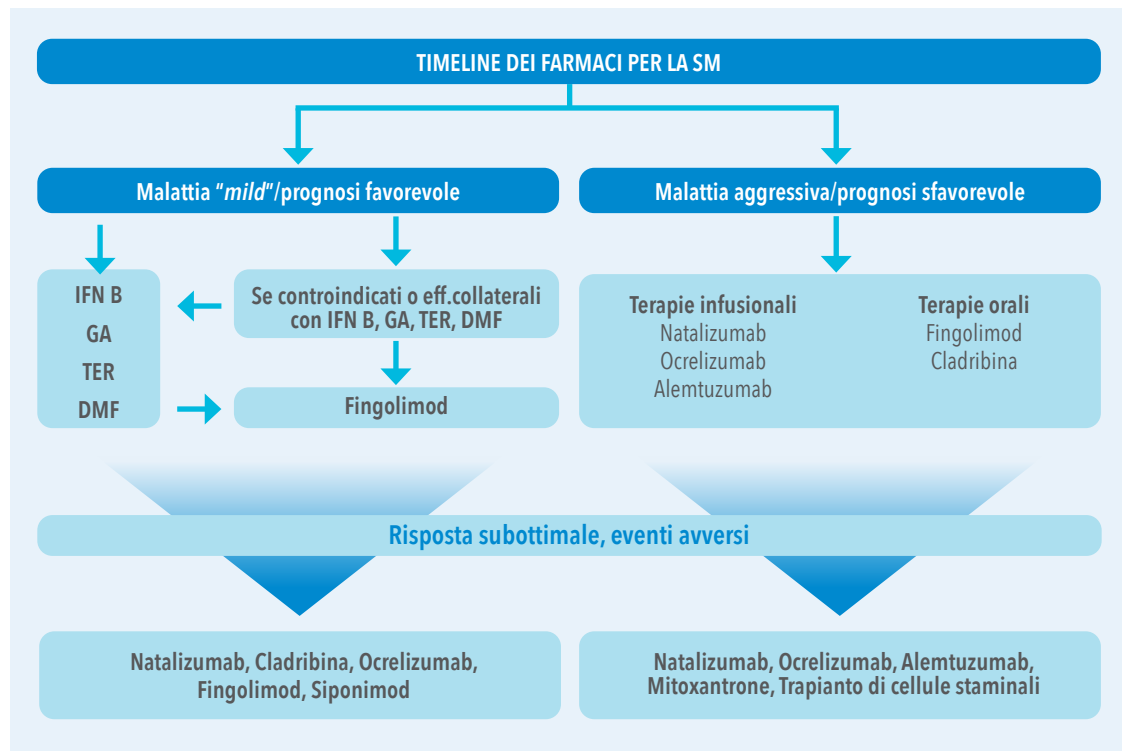


Fig. 2 - Timeline dei farmaci per la SM. IFNB: interferone beta, GA: glatiramer acetato, TER: teriflunomide, DMF: dimetilfumarato.

L'utilizzo dei farmaci immunodepletivi come cladribina, ocrelizumab e alemtuzumab richiede invece un procrastinamento della gravidanza fino al ripristino di una condizione immunologica considerata adeguata ad uno stato di gravidanza (secondo scheda tecnica del rispettivo farmaco). L'apparente svantaggio iniziale, successivamente si trasformerebbe in vantaggio in quanto la paziente potrebbe vivere sia la procreazione, che la gravidanza, che il puerperio in piena "libertà" senza il peso psicologico e reale di dover assumere farmaci DMT. Tali aspetti richiedono una approfondita informazione e discussione con la persona con SM.

Lo switch

Dopo l'inizio della terapia scelta, il paziente viene periodicamente osservato e la presenza di nuove ricadute, un peggioramento della disabilità, la presenza di nuove lesioni in T2 oppure la presenza di lesioni gd+ in T1 così come un eventuale comparsa/peggioramento di atrofia, secondo lo score predittivo NEDA (acronimo per *No Evidence of Disease Activity*), possono far propendere o meno per un cambiamento farmacologico. Lo score NEDA in uno studio di *real world* ha dimostrato infatti un elevato potere predittivo sulla progressione della disabilità a 7 anni^(9,11). In caso di mancato raggiungimento del NEDA, le raccomandazioni delle linee guida più recenti propongono uno *switch* "verticale" ossia con un farmaco di efficacia superiore eventualmente tralasciando farmaci con simile profilo

di efficacia. Al contrario, in assenza di nuovi eventi legati alla patologia, ma in presenza di scarsa tolleranza legati agli effetti collaterali sperimentati come insopportabili dal paziente come la *"flu-like syndrome"* nel caso degli interferoni, ponfi pruriginosi fino a liponecrosi dovuti alle terapie iniettive per lo più sottocutanee come da glatiramer acetato o interferoni, coliche intestinali o la *"flushing syndrome"* nel caso della terapia con dimetilfumarato può anche essere preso in considerazione uno *switch* "orizzontale", ossia il cambio con altro immunomodulatore di pari efficacia. Lo stesso vale anche per un riscontro di altri effetti collaterali. Va ricordato come la *compliance* del paziente, e quindi la sua aderenza al trattamento diminuisca notevolmente con l'aumentare degli effetti collaterali, in caso di scarsa aderenza alla terapia andrebbe preso in considerazione uno switch a trattamenti più "gestibili" in particolare a trattamenti orali oppure infusivi con rari cicli di trattamento. Nella pratica clinica, nel corso degli anni, numerosi pazienti si trovano ad affrontare *switch* multipli sia per eventi avversi, sia per la constatazione clinica oppure neuroradiologica di progressione della malattia. Per *switch* con terzo, quarto o quinto DMT non esistono linee guida basate su dati scientifici. In particolare, nelle fasi avanzate di malattia, l'assenza di un peggioramento neuroradiologico, così come l'assenza di nuove ricadute cliniche spesso rendono difficile il *timing* e il farmaco da scegliere, che più che su evidenze scientifiche si dovrà basare sulle

caratteristiche dell'individuo affetto oltre alle caratteristiche e lo spettro di efficacia del farmaco. A tale proposito nuovi *biomarkers*, come il dosaggio dei neurofilamenti nel siero oppure la misurazione dell'atrofia all'OCT potranno dare contributi preziosi nella scelta di proseguire, cambiare oppure eventualmente sospendere una data terapia ⁽¹²⁾.

Sospensione della terapia

Non vi sono dati scientifici sufficienti per rigide linee guida riguardo l'eventuale sospensione di un DMT. Da numerosi studi recenti vi sono evidenze che le terapie con DMT con l'aumentare dell'età appaiono sempre meno efficaci nel rallentare la progressione della disabilità. Un utilizzo di farmaci non più efficaci potrebbe potenzialmente danneggiare il soggetto oltre ad appesantire inutilmente la spesa farmacologica sostenuta dal nostro sistema sanitario. Anche se non esistono studi conclusivi sappiamo che un'età giovane ed un EDSS *score* basso sono predittori per ricadute o nuova attività RM dopo sospensione ⁽¹¹⁾.

Studi condotti sulla sospensione di natalizumab dopo lunghi periodi di stabilità clinica e neuroradiologica hanno dimostrato la ripresa di attività di malattia in una percentuale significativa di pazienti ⁽⁸⁾.

Secondo le linee guida dell'AAN dopo una valutazione attenta dell'età, del decorso, nonché della durata di malattia e della disabilità eventualmente accumulata può essere in casi singoli valutata una sospensione.

In generale, in caso di sospensione di un trattamento con DMT, periodici controlli clinici e neuroradiologici costituiscono parametri fondamentali di una buona pratica clinica.

Conclusioni

Le varie recenti linee guida propongono strategie terapeutiche basilari per l'utilizzo dei farmaci DMT in vari *setting* clinici, prevedendo anche la possibilità di *switch* ed eventualmente la sospensione della terapia. I concetti di farmaci di "prima" o "seconda" linea appaiono essere sostituiti da considerazioni di efficacia e sicurezza in considerazione dello stato di attività di malattia e prognosi dell'individuo. Considerata la mole elevata di opzioni terapeutiche il clinico finalmente ha l'opportunità, seguendo criteri di *timing*, sicurezza ed efficacia, di una terapia altamente individualizzata tenendo conto delle caratteristiche e aspettative uniche delle persone affetta da sclerosi multipla.

Bibliografia

1. Rae-Grant A, Day GS, Marie RA, et al. Practice guideline recommendations summary: disease modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the american academy of neurology. *Neurology* 2018; 90: 777
2. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018; 24: 96
3. Yamout B, Sahraian S, Bohlega S, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis: 2019 revisions to the MENACTRIMS guidelines. *Mult Scler* 2020; 37: 1-13
4. Brown J, Coles A, Horokova D, et al. Association of initial Disease-Modifying Therapy with later conversion to secondary progressive multiple sclerosis. *JAMA* 2019; 321 (2): 175-187
5. Cohen A, Tenenbaum N, Bhat A, et al. Extended treatment with fingolimod for relapsing multiple sclerosis: the 14-year LONGTERMS study results. *Ther Adv Neurol Disord* 2019; 12: 1-16
6. Lizak N, Lugaresi A, Alroughani R, et al. Highly active immunomodulatory therapy ameliorates accumulation of disability in moderately advanced and advanced MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88: 196
7. Rotstein D, Montalban X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2019; 15(5): 287-300
8. Alroughani R, Ahmed S, Elsherbeny D. The use of natalizumab in multiple sclerosis patients during pregnancy is safe and prevents disease reactivation. *Neurology* 2019; 92 (15 supplement)
9. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain*. 2010; 133(PT7): 1914-29
10. Confavreux C, Vukusic S, Adelaine P, et al. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain* 2003; 12 (PR4): 770-882
11. Rotstein D, Healy BC, Malik MT, et al. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. *JAMA Neurol* 2015; 72(2): 152-8
12. Kuhle J, Kropshofer H, Haering DA, et al. Blood neurofilament light chain as a biomarker of MS disease activity and treatment response. *Neurology* 2019; 92(10): e1007-1015