

Focus sulla gestione delle terapie di prima linea nel paziente naïve con Sclerosi Multipla

Anna Maria Repice

U.O. Neurologia 2 – Centro di riferimento Regionale per il Trattamento della Sclerosi Multipla, Dipartimento di Neuroscienze AOU Careggi, Firenze

Introduzione

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia infiammatoria cronica demielinizante del Sistema Nervoso Centrale la cui genesi è legata ad una sinergia tra fattori ambientali e fattori genetici, mentre il meccanismo patogenetico di formazione del danno a carico della mielina è di tipo autoimmune. Lo scenario terapeutico si è notevolmente modificato nel corso degli ultimi 20 anni passando da terapie solo sintomatiche a farmaci che agendo in vario modo sul sistema immunitario prevengono la formazione del danno e sono in questo modo in grado di modificare il decorso della malattia (DMD).

Questi farmaci sono efficaci soprattutto nelle fasi iniziali della malattia in cui predomina la componente infiammatoria e la loro efficacia viene misurata sulla capacità di ridurre la frequenza delle recidive cliniche e l'accumulo di nuove lesioni cerebrali alla Risonanza Magnetica (RM) ed il loro impiego è stato associato anche ad una riduzione del tasso di atrofia cerebrale e quindi ad un effetto nel ritardare la progressione di malattia. I primi farmaci DMD ad essere utilizzati sono stati alla fine degli anni 90 gli iniettivi: interferone beta 1b e 1a e il glatiramer acetato nelle loro varie formulazioni di dosaggio, frequenza e modalità di somministrazione.

I farmaci iniettivi hanno una efficacia modesta riducendo la frequenza delle recidive del 30% circa in un periodo di tempo di 2 anni come da studi clinici registrativi, ma presentano un ottimo profilo di sicurezza a lungo termine. Negli ultimi anni sono stati introdotti farmaci che hanno una diversa modalità di somministrazione e un meccanismo di azione più aggressivo sul sistema immunitario e quindi con un profilo di efficacia superiore, ma che richiedono un monitoraggio più accurato anche a lungo termine, per l'aumentato rischio di eventi avversi. Tutti i trattamenti disponibili sono stati suddivisi dall'agenzia italiana del farmaco AIFA in farmaci di 1^a e 2^a

linea con diversi criteri di prescrivibilità. Occorre precisare che la suddivisione tiene conto dei dati di sicurezza disponibili dagli studi registrativi più che del criterio di efficacia. Le recenti linee guida europee e americane concordano sulla opportunità di iniziare un trattamento il più precocemente possibile, ma non esistono a oggi raccomandazioni assolute riguardo la scelta di uno specifico immunomodulante.

Nell'ambito di una idea di medicina personalizzata il neurologo oggi è chiamato ad effettuare, nel paziente naïve, in primo luogo una scelta tra due tipi di approccio al trattamento, tra una modalità di terapia cosiddetta "escalating" in cui soprattutto per pazienti con esordio di malattia lieve-moderato, l'algoritmo terapeutico prevede in fase iniziale l'impiego di un farmaco di 1^a linea e quindi un approccio in cui viene preferita la sicurezza, riservando l'impiego di farmaci con maggiore efficacia (seconda linea) solo in una fase successiva in caso di risposta clinica-radiologica subottimale.

L'altro approccio utilizzabile è la "induction therapy" o terapia di induzione da utilizzare nei casi più severi di malattia e in cui è prevista la somministrazione di uno dei farmaci con un profilo di efficacia superiore per un periodo di tempo limitato, mentre le terapie più blande vengono utilizzate successivamente come mantenimento. In questo caso, è utilizzato il cosiddetto criterio B di AIFA (SMRR grave a evoluzione rapida, due o più recidive disabilitanti in 1 anno con una o più lesioni captanti-gadolinio alla RM o con un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto a una precedente RM).

In entrambi i casi il neurologo, in accordo con il paziente, deve fare una valutazione tra il rischio correlato alla malattia, in base ai fattori di prognosi e al quadro clinico radiologico, e i rischi correlati al farmaco.

Nella scelta terapeutica iniziale il neurologo deve tenere conto di diversi fattori:

- 1 efficacia del farmaco in relazione ai fattori di prognosi del singolo paziente (età, sesso, tipo di ricaduta, sede delle lesioni, etc.)
- 2 meccanismo di azione del farmaco anche in relazione ad eventuali scelte future (algoritmo terapeutico)
- 3 profilo di sicurezza del farmaco con particolare focus sul possibile rischio infettivo, le eventuali complicanze di una infezione, oltre alla possibilità di fare delle vaccinazioni
- 4 tollerabilità del farmaco e caratteristiche del paziente in relazione al monitoraggio della terapia che ne condiziona anche l'aderenza
- 5 comorbidità eventualmente presenti
- 6 desiderio di gravidanza
- 7 preferenze e attività lavorativa e più in generale stile di vita del paziente

Il meccanismo di azione del farmaco è importante nella scelta iniziale in quanto i farmaci a basso impatto sul sistema immunitario e con meccanismo di azione reversibile, i cosiddetti immunomodulanti, utilizzati nella "escalation therapy" permettono in caso di risposta subottimale il passaggio quasi immediato a farmaci con meccanismo d'azione più aggressivo sul sistema immunitario senza rischi aggiuntivi in termini di sicurezza. Questo è vero soprattutto nei soggetti giovani.

L'età e lo stile di vita sono un altro determinante da tenere in considerazione e in particolare i farmaci di prima linea sono da preferire non solo nei soggetti in età più avanzata, perché più facilmente tollerati e meglio si accordano con le diverse comorbidità e terapie eventualmente presenti.

Nelle donne giovani con desiderio di gravidanza sono da preferire i farmaci di prima linea iniettivi che possono essere tranquillamente somministrati durante tutto il periodo gestazionale e l'interferone anche nel *post-partum* durante l'allattamento.

Farmaci di 1^a linea - Iniettivi

Gli Interferoni

Meccanismo di azione: non completamente noto, sono delle citochine che agiscono inibendo la produzione di citochine pro-infiammatorie e aumentano la secrezione delle citochine antinfiammatorie.

Efficacia: questi trattamenti hanno ridotto la frequenza dei nuovi episodi clinici di circa il 30% rispetto al placebo, e la maggioranza di essi ha abbassato moderatamente il rischio di nuova disabilità permanente.

Eventi avversi: durante gli studi di fase III i più comuni eventi avversi sono stati i sintomi simil influenzali e le reazioni nel sito di iniezione oltre che rialzo delle transaminasi raramente di grado severo, e riduzione del numero dei globuli bianchi in particolare dei granulociti neutrofili. Tra gli altri eventi avversi segnalati anche la possibile comparsa di altre malattie autoimmuni come la tiroidite, il Lupus eritematoso sistemico, la sarcoidosi e la colite ulcerosa. Gli interferoni non sono stati associati ad un aumento del rischio di infezioni, né di tumori. Dal 2020 gli interferoni possono essere somministrati durante la gravidanza e l'allattamento.

Per il monitoraggio è consigliato eseguire un controllo degli esami ogni sei mesi (emocromo, funzionalità epatica, biliare, pancreatica, renale e funzionalità della tiroide).

Il Glatiramer Acetato

Il farmaco è disponibile in due forme, a differente frequenza di somministrazione e dose. Sono state entrambe approvate dalle agenzie regolatorie, la dose di 20 mg/mL a frequenza giornaliera e la dose di 40 mg/mL da assumere 3 volte a settimana.

Meccanismo di azione: è una miscela sintetica di 4 aminoacidi con una struttura simile alla proteina basica della mielina (MBP) che agisce in vario modo sulla immunità innata e adattativa con una azione finale antinfiammatoria.

Efficacia: dagli studi registrativi è emersa per entrambe le formulazioni una efficacia superiore al placebo nel ridurre l'*annualized relapse rate* (ARR), nel ritardare il tempo alla seconda ricaduta e nel ridurre il numero delle nuove lesioni in T2 alla Risonanza Magnetica encefalica.

Eventi avversi: il farmaco presenta pochi eventi avversi e non richiede dei controlli particolari; negli studi registrativi una reazione cutanea nel sito di iniezione è stata presentata in una alta percentuale di pazienti, nel 15% è stata osservata una reazione sistemica subito dopo la somministrazione (IPISR) caratterizzata da *flushing*, dolore toracico e crisi d'ansia. Negli studi *post-marketing* è stato confermato il buon profilo di sicurezza e tollerabilità del farmaco, il 49% dei pazienti ha presentato una reazione nel sito di iniezione, il 45% lipoatrofia e una IPISR con una frequenza del 24% e il sintomo prevalente è stata una dispnea lieve e fugace. Per quanto riguarda la gravidanza in scheda tecnica è riportato che i dati attuali sull'uso di Glatiramer Acetato nelle donne in gravidanza indicano assenza di malformazioni o tossicità fetale/neonatale. L'uso in gravidanza deve essere subordinato ad una valutazione del beneficio per la madre e del rischio per il feto. Prima dell'inizio del trattamento, è necessario sottoporre il paziente ad esami del sangue: emocromo,

dosaggio delle proteine plasmatiche e indici di funzionalità epatica, biliare, pancreatica e renale.

Monitoraggio: nei primi mesi gli esami andranno ripetuti ogni tre mesi e in assenza di alterazioni dopo il primo anno di trattamento tali esami andranno effettuati ogni sei mesi.

Farmaci di 1^a linea - Orali

Teriflunomide

Meccanismo di azione: metabolita attivo della leflunomide (farmaco utilizzato per l'artrite reumatoide) con azione selettiva sui linfociti B e T agisce inibendo l'enzima diidroorotato deidrogenasi fondamentale per la sintesi *de novo* delle pirimidine.

Efficacia: negli studi registrativi TEMSO e TOWER e poi anche negli studi di estensione si è dimostrato superiore al placebo sia nel ridurre la frequenza delle ricadute (31-36% di riduzione dell'ARR) che le nuove lesioni alla Risonanza Magnetica dell'encefalo in linea con gli altri farmaci di 1^a linea.

Eventi avversi più comuni: dagli studi registrativi è emerso un aumento delle transaminasi in particolare delle ALT che nel 12% dei casi ha determinato la sospensione della terapia; diarrea, nausea e caduta di capelli con una frequenza maggiore del 10% mentre valori pressori elevati e neuropatia rispettivamente nel 5,3% e 1,9%; non si è osservato un incremento delle infezioni rispetto al placebo. Negli studi *post-marketing* questi eventi avversi hanno determinato la sospensione del farmaco. Per la sua potenziale azione teratogena, il farmaco è controindicato in gravidanza e nella sua eventualità il farmaco deve essere sospeso e intrapresa la procedura di eliminazione accelerata. È consigliato l'uso di metodi contraccettivi per entrambi i sessi anche dopo la fine del trattamento, se le concentrazioni plasmatiche del farmaco sono superiori a 0,02 mg/l. Prima dell'inizio del trattamento è necessario sottoporre il paziente ad esami ematici con emocromo, dosaggio delle proteine plasmatiche e indici di funzionalità epatica, biliare, pancreatica e renale, test per la tubercolosi latente, test di gravidanza, controllo della pressione arteriosa. È inoltre consigliato lo screening per epatite ed infezione da HIV.

Monitoraggio: nei 6 mesi successivi all'inizio della terapia è necessario effettuare regolari controlli della pressione arteriosa e ogni 15 giorni controllo della funzionalità epatica e biliare. Successivamente la frequenza di esecuzione di tali esami può essere effettuata ogni 8 settimane in situazione di benessere, se invece gli esami ematici sono alterati la frequenza dei controlli diventa settimanale.

Dimetilfumarato (DMF)

Meccanismo di azione: non completamente noto, il suo metabolita il monometil fumarato ha un'azione antiproliferativa sulle cellule del sistema immunitario responsabili del processo infiammatorio e agisce anche attivando la risposta antiossidante del fattore nucleare 1 (eritroide-derivato 2) like 2 (Nrf2), che in teoria combatte la neuroinfiammazione, la neurodegenerazione e lo stress ossidativo tossico.

Efficacia: negli studi registrativi DEFINE e CONFIRM ha dimostrato una riduzione significativa del rischio di ricaduta del 49% e del 34% rispettivamente, rispetto al placebo.

Eventi avversi: i principali eventi avversi che si presentano subito dopo la somministrazione della dose di 240 mg due volte al giorno sono il *flushing* e gli eventi gastrointestinali, soprattutto crampi addominali e diarrea, ed hanno portato alla sospensione del farmaco nel 10-15% dei pazienti. Negli studi *post-marketing* la sospensione del trattamento per eventi avversi è avvenuta con una frequenza variabile a seconda degli studi tra l'8 e il 47% in genere durante il primo anno di terapia e principalmente per gli eventi gastrointestinali oltre che per una persistente linfopenia di grado 3 ed elevati valori di ALT. Rischio PML - la leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) è una rara ma grave e a volte fatale infezione opportunistica del Sistema Nervoso Centrale, causata dal virus di John-Cunningham (JCV). In quanto infezione opportunistica la riattivazione del virus è legata verosimilmente alla persistente linfocitopenia.

Tutti i casi di PML descritti durante la terapia con DMF si sono presentati in corso di linfocitopenia severa (< di 500 linfociti/millilitro) e protratta nel tempo.

Prima di iniziare il trattamento effettuare esame del sangue con emocromo, funzionalità epatica, biliare e renale.

Monitoraggio: dopo l'inizio del trattamento con il Dimetilfumarato sarà necessario monitorare ogni 3 mesi l'emocromo completo, con interruzione del trattamento se la conta linfocitaria risulta inferiore a 500 cellule per ml, per più di 6 mesi e successivo controllo dei valori ematici fino a completo ritorno alla normalità.

Gravidanza: il farmaco è controindicato in gravidanza per cui si raccomanda l'uso di efficaci misure anticoncezionali. In caso di gravidanza è consigliata la immediata sospensione del farmaco.

Farmaci di 2^a linea

Per tutti i farmaci di 2^a linea prima di iniziare la terapia deve essere effettuato uno screening basale clinico radiologico e di laboratorio, adattato alle caratteristiche del singolo farmaco, per valutare la presenza di condizioni

cliniche concomitanti che precludono il trattamento. Presso il nostro centro in generale viene eseguito un esame del sangue basale compreso di emocromo, funzionalità epatica, biliare, pancreatica, renale; test di gravidanza; esami del sangue atti ad escludere infezioni in atto o latenti; RX torace; ecografia addome; RM encefalo entro

3 mesi dall'inizio e valutazione cardiologica con ecocardiogramma (quest'ultimo in casi selezionati); visita dermatologica da ripetere una volta all'anno.

Per quanto riguarda la comparsa di neoplasie, durante tutto il tempo di trattamento viene effettuato un ampio *screening* prima di iniziare la terapia e poi annualmente.

DMD	Via di somministrazione	Dose/frequenza	MoA principale	Studi di efficacia	Eventi avversi	Gravidanza	Monitoraggio
Natalizumab	Infusiva	300 mg ev ogni 4 settimane	MAb che blocca il passaggio dei linfociti nel SNC dal torrente circolatorio	Studio AFFIRM 68% di riduzione dell'ARR	Rischio di PML in caso di positività per Ab anti JCV	Da valutare rapporto rischio/beneficio	Nei pazienti negativi per Ab anti JCV controllo ogni 6 mesi. Nei pazienti positivi ad alto titolo RM encefalo ogni 3-4 mesi
Fingolimod	Orale	1 compressa da 0,5 mg al giorno	Blocca il passaggio dei linfociti dai linfonodi al sangue	Studio FREEDOMS I 54% di riduzione dell'ARR Studio FREEDOMS II 48% di riduzione dell'ARR	Bradipardia alla prima somministrazione Edema della macula Infezione da VZV Tumore cutaneo PML	No	Monitoraggio ECG per 6 ore alla prima somministrazione. Visita oculistica al basale e poi al 3° mese. Vaccinazione per VZV. Controllo esami ematici basali ogni 3 mesi. Visita dermatologica annuale
Alemtuzumab	Endovenosa	1° anno 1 fiala da 12 mg al dì per 5 giorni 2° anno 1 fiala da 12 mg al dì per 3 giorni	MAb ad elevata azione immunosoppressiva sui linfociti B e T	Studi CARE MS1 55% di riduzione dell'ARR e CARE MS2 49% di riduzione dell'ARR rispetto all'IFN beta 1a	Altre patologie autoimmuni (porpora trombocitopenica idiopatica, tiroidite, nefropatie, citopenie), reazioni associate alla infusione, infezioni	Controindicata fino a 4 mesi dopo il trattamento	Esami del sangue e delle urine mensili e funzione della tiroide ogni 3 mesi per 4 anni dopo la fine della terapia. HPV test DNA
Cladribina	Orale	Dose totale 3,5 mg/kg in due cicli di trattamento (1 ciclo all'anno)	Immunosoppressore su linfociti B e T	Studio CLARITY 57,6% di riduzione dell'ARR rispetto al placebo	Linfocitopenia, infezioni	Controindicata fino a 6 mesi dopo l'ultima assunzione del farmaco	Emocromo con conta dei linfociti dopo 2 e 6 mesi dall'inizio della terapia in ciascun anno
Ocrelizumab	Endovenosa	Le prime 2 dosi da 300 mg a distanza di 15 giorni poi 1 dose da 600 mg ogni 6 mesi	MAb anti linfocita B	Studi OPERA I e OPERA II 46% di riduzione dell'ARR rispetto a IFN beta 1a	Reazioni durante l'infusione Infezioni delle prime vie aeree	Controindicata fino a 12 mesi dopo l'ultima infusione	Prima di iniziare il trattamento controllare VZV, epatite e tBC. Monitoraggio ematico ogni 6 mesi prima della infusione

MoA=meccanismo di azione; Mab=anticorpo monoclonale



Bibliografia

- Arnon R, Aharoni R. Glatiramer acetate: from bench to bed and back. *Isr Med Assoc J* 2019; 21 (3): 151-157
- Hart FM, Bainbridge J. Current and emerging treatment of multiple sclerosis. *Am J Manag Care* 2016; 22 (6 Suppl): s159-70
- Langer-Gould AM. Pregnancy and family planning in multiple sclerosis. *Continuum (Minneap Minn)* 2019; 25 (3): 773-792
- Farber RS, Sand IK. Optimizing the initial choice and timing of therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2015; 8 (5): 212-232
- Rommer PS, Zettl UK. Managing the side effects of multiple sclerosis therapy: pharmacotherapy options for patients. *Expert Opin Pharmacother* 2018; 19 (5): 483-498
- Faissner S, Gold R. Efficacy and safety of the newer multiple sclerosis drugs approved since 2010. *CNS Drugs* 2018; 32 (3): 269-287
- Auricchio F, Scavone C, Cimmaruta D, et al. Drugs approved for the treatment of multiple sclerosis: review of their safety profile. *Expert Opin Drug Saf* 2017; 16 (12): 1359-1371
- Mulero P, Midaglia L, Montalban X. Ocrelizumab: a new milestone in multiple sclerosis therapy. *Ther Adv Neurol Disord* 2018; 11: 1756286418773025
- Havrdova E, Cohen JA, Horakova D, et al. Understanding the positive benefit:risk profile of alemtuzumab in relapsing multiple sclerosis: perspectives from the Alemtuzumab Clinical Development Program. *Ther Clin Risk Manag* 2017; 13: 1423-1437
- Giovannoni G, Sorensen PS, Cook S, et al. Efficacy of cladribine tablets in high disease activity subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis: a post hoc analysis of the CLARITY study. *Mult Scler* 2019; 25 (6): 819-827
- Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al. ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018; 24 (2): 96-120.
- Rae-Grant A, Day GS, Marrie 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 (17): 777-788