

# Update sui criteri di scelta terapeutica nella Sclerosi Multipla

Giacomo Lus

Centro per la Sclerosi Multipla II Clinica Neurologica, Università della Campania "L. Vanvitelli"

## Introduzione

La sclerosi multipla (SM) è la più comune malattia infiammatoria cronica del sistema nervoso centrale (SNC), che colpisce più di 2 milioni di persone in tutto il mondo: sono coinvolti principalmente i giovani adulti, con un'età media di esordio di 30 anni prevalentemente di sesso femminile. La prognosi a lungo termine, specie negli studi di storia naturale di malattia, è sfavorevole: a 25 anni dalla diagnosi, circa la metà dei pazienti presenterà disturbi nell'autonomia deambulatoria e/o disturbi della cognitivtà. I fattori di rischio della SM sono ancora in gran parte sconosciuti, sebbene lo siano ritenuto essere una combinazione di suscettibilità genetica e fattori ambientali. Trattandosi di una malattia autoimmune, la SM si manifesta quando i componenti del sistema immunitario del paziente attraversano la barriera emato-encefalica (BBB), continuando l'infiammazione nel comparto encefalico sino alla demielinizzazione neuronale. Il conseguente danno neuropatologico sono le aree di demielinizzazione chiamate placche che

possono localizzarsi sia nella materia bianca che in quella grigia in tutto il sistema nervoso centrale: la demielinizzazione corticale nella materia grigia, come il proencefalo e il cervelletto, può verificarsi anche nelle prime fasi della malattia e ciò è più diffuso nei pazienti con forme progressive di SM, in cui è possibile un coinvolgimento corticale in più del 60% della corteccia. La SM può manifestarsi con differenti fenotipi clinici: sindrome clinicamente isolata (CIS), SM recidivante-remittente (RRMS), SM secondaria progressiva (SPMS) e SM progressiva primaria (PPMS). Tali definizioni cliniche, più volte ed anche recentemente riviste, hanno fondamentalmente lo scopo di meglio classificare i pazienti sia dal punto di vista demografico, per una migliore valutazione di gruppi omogenei all'interno di trials clinici e, soprattutto, per monitorare l'andamento di malattia e personalizzare i trattamenti in rapporto all'andamento clinico. È anche per questo che, per cercare di intercettare la malattia il più precocemente possibile, negli ultimi anni sono state aggiunte le forme CIS, riconosciute



come la prima presentazione clinica della SM che deve ancora soddisfare i criteri diagnostici della SM. Se la CIS diventa clinicamente attiva e soddisfa i criteri diagnostici, al paziente viene diagnosticata la SMRR, che è caratterizzata da *deficit* neurologici noti come recidive che possono durare per giorni o settimane. Nei pazienti con RRMS, c'è spesso una progressione della disabilità clinica che può instaurarsi in 10-15 anni dall'esordio permettendo di diagnosticare una SPMS. Approssimativamente il 5% -15% di tutti i pazienti con SM verrà classificato come affetto da PPMS, un forma progressiva sin dall'esordio, con una progressione graduale della disabilità neurologica.

Sebbene la diagnosi precoce e accurata sia fondamentale, non esiste un singolo test diagnostico per la SM. La diagnosi si basa invece su una miriade di informazioni tra cui la storia clinica e la presentazione, la risonanza magnetica e le analisi del sangue e del liquor (CSF). Le manifestazioni cliniche sono estremamente variabili potendo essere rappresentative di numerosi sistemi funzionali: poiché la SM è una malattia del SNC, i sintomi non sono omogenei e variano ampiamente tra i pazienti. I sintomi possono coinvolgere le vie sensoriali, motorie, visive e del tronco cerebrale, a seconda della localizzazione della lesione.

Quando un paziente presenta sintomi indicativi di SM, è indispensabile una valutazione MRI che attualmente rappresenta lo strumento più importante per la diagnosi precoce della SM. La risonanza magnetica non solo può aiutare a confermare la diagnosi, ma può anche aiutare nella diagnostica differenziale.

### **L'attuale scenario terapeutico**

Gli attuali trattamenti per la SM cercano di modificare il decorso della malattia, gestire le ricadute e gestire i sintomi in corso. Le terapie modificanti la malattia (DMT) hanno lo scopo di sopprimere l'infiammazione del SNC e ridurre i tassi di esacerbazione; la maggior parte sono quindi principalmente indicate nel trattamento della RRMS.

I primi DMT, approvati nel 1993, erano 3 diversi preparati di interferone beta (IFN $\beta$ ). Poco dopo è stato approvato anche il glatiramer acetato (GA). Queste approvazioni hanno successivamente innescato un'intensa ricerca farmaceutica, che ha portato alle numerose opzioni oggi disponibili che hanno diversi meccanismi di azione e obiettivi sui meccanismi di malattia.

La strategia di trattamento più comune per i pazienti con SMRR è una monoterapia iniettabile come IFN $\beta$  o GA. IFN $\beta$  ha diverse formulazioni, tra cui IFN $\beta$ -1a, IFN $\beta$ -1b e IFN $\beta$ -1a pegilato recentemente approvato. Questa ultima formulazione di IFN $\beta$  è progettata per essere più conveniente per i pazienti, con somministrazione solo una vol-

ta ogni 2 settimane, ed è associata a un minor numero di effetti avversi segnalati (EA). IFN $\beta$  induce un effetto antinfiammatorio inibendo l'attivazione dei linfociti T e diminuendo l'attività delle metalloproteinasi della matrice.

GA ha effetti antinfiammatori simili a quelli dell'IFN $\beta$ , poiché induce cellule T antinfiammatorie mentre sottoregola le cellule T infiammatorie. Dall'approvazione iniziale di GA, sono diventate disponibili 2 versioni generiche aggiuntive, compresa una formulazione presa 3 volte alla settimana invece che al giorno.

Il primo trattamento orale, fingolimod, è stato introdotto nel 2010; è anche l'unico DMT approvato per il trattamento della SM in pazienti pediatrici di età superiore a 10 anni. Fingolimod è un analogo della sfingosina; agisce alterando la migrazione e il sequestro dei linfociti nei linfonodi. Successivamente sono stati approvati altri modulatori di sfingosina orale, tra cui siponimod nel 2019 e ozanimod nel 2020.

La teriflunomide, un farmaco orale che inibisce la biosintesi della pirimidina, provocando un'interruzione dell'interazione tra le cellule T e le cellule presentanti l'antigene, è stata introdotta nel 2012. Dimetilfumarato (DMF) è stato introdotto nel 2013; attiva le vie del fattore 2 correlate al fattore nucleare eritroide 2. Il DMF ha un'elevata efficacia ma è associato a un alto tasso di eventi avversi gastrointestinali (GI). Ciò ha portato allo sviluppo e all'approvazione del diroximel fumarato, che ha lo stesso metabolita farmacologicamente attivo del DMF - monometil fumarato (MMF) - ma un minor numero di eventi avversi gastrointestinali associati. Quindi, nel 2020, l'MMF è stato approvato, dimostrando anche un minor numero di eventi avversi gastrointestinali rispetto a DMF.

Il trattamento orale più recente, la cladribina, ha effetti immunosoppressori derivati dall'inibizione della sintesi del DNA; è stato approvato dalla FDA nel 2019. A causa del suo profilo di sicurezza, la cladribina è raccomandata solo per i pazienti che hanno avuto una risposta inadeguata ad altre terapie. Tuttavia, la cladribina è considerata altamente efficace, con uno studio che ha dimostrato che il 75% dei pazienti che l'hanno assunto rimane senza ricadute fino a 2 anni dopo il trattamento.

L'ultima categoria di opzioni terapeutiche include le infusioni endovenose. La maggior parte di questi agenti sono anticorpi monoclonali (mAbs) che sopprimono il sistema immunitario agendo contro le cellule B. Approvato nel 2005, il primo è stato natalizumab, un mAb che si lega a una componente cellulare dei linfociti e non attraversa la barriera emato-encefalica. Natalizumab ha mostrato un aumento significativo dell'efficacia del trattamento rispetto agli iniettabili; tuttavia, c'è stato anche un sostanziale

aumento degli eventi avversi, come la leucoencefalopatia multifocale progressiva, un'infezione potenzialmente mortale. Altri mAb approvati sono alemtuzumab e ocrelizumab. Alemtuzumab ha come target le cellule che esprimono CD52, comprese varie cellule T e B, cellule natural killer e monociti. Ocrelizumab coinvolge il CD20, un marcatore dei linfociti B, che porta all'esaurimento dei linfociti B. Il mitoxantrone, un'altra terapia endovenosa utilizzata sino ad alcuni anni fa ed ora molto meno, agisce utilizzando diversi meccanismi per indurre la soppressione immunitaria, tra cui l'inibizione della topoisomerasi, l'intercalazione del DNA e la soppressione della secrezione di citochine e delle cellule immunitarie. Sebbene sia disponibile per l'uso nella SM, il mitoxantrone è raccomandato solo come trattamento di "ultima risorsa" a causa dell'elevata frequenza di eventi avversi associati, tra cui cardiomiopatia e tumori maligni.

### Sfide terapeutiche e direzioni future

Una delle difficoltà maggiori nell'attuale spettro di trattamenti per la SM è la mancanza di biomarcatori affidabili per identificare le migliori terapie per pazienti specifici. Tuttavia, i nuovi marcatori trovati nel liquido cerebrospinale e nel siero del sangue in studi preliminari offrono risultati promettenti. Ad esempio, è stato scoperto che quando si verifica una disabilità neurologica, molte proteine cellulari strutturali, comprese le catene leggere dei neurofilamenti (NFL), vengono rilasciate nel liquor. È stato dimostrato che le NFL sieriche (sNFL) sono strettamente correlate ai livelli di CSF, il che è importante, dato che il campionamento del CSF deve essere eseguito con la puntura lombare e le punture lombari ripetute non possono rientrare nella pratica clinica. In uno studio di 12

anni concluso di recente, è stato dimostrato che i livelli di sNFL sono associati all'età, al sottotipo di malattia, alle recidive, all'atrofia cerebrale, all'attività della malattia e al trattamento con DMT.

Sebbene i primi risultati per alcuni biomarcatori emergenti siano convincenti, il panorama della SM è ancora caratterizzato nel complesso da una mancanza di biomarcatori comprovati. Pertanto, la decisione su come trattare un paziente specifico dipende dalle caratteristiche della malattia e dalle preferenze del paziente e del medico. Date le complessità della SM e le difficoltà nel processo decisionale sul trattamento quando si considerano i DMT, l'*American Academy of Neurology* (AAN) ha rilasciato linee guida nel 2018, comprendenti 30 raccomandazioni per assistere i medici quando iniziano, cambiano e interrompono i DMT per i loro pazienti. Gli autori delle linee guida, tuttavia, hanno riconosciuto che le raccomandazioni sono emerse dai risultati a breve termine degli studi e che l'eterogeneità della popolazione mondiale affetta da SM non è perfettamente replicata nel pool di pazienti negli studi randomizzati.

L'AAN ha anche fornito suggerimenti per ricerche future per migliorare il processo decisionale per la selezione DMT; i suggerimenti includono studi comparativi che includono valutazioni in diverse sottopopolazioni di SM; analisi dei benefici dei DMT nei pazienti con SPMS; confronto tra DMT per il trattamento della SM con alta attività; confronto tra i DMT nel trattamento delle CIS.

Oltre alle sfide nella selezione del trattamento, permangono difficoltà riguardanti la terminologia clinica, in particolare quando si tratta dell'emergente spettro terapeutico per la SPMS. Sebbene le caratterizzazioni fenotipiche siano ampiamente utilizzate, l'incongruenza è aumentata



riguardo al modo in cui questi termini vengono applicati, in particolare dalle autorità regolatrici, inclusi i termini "attività", "progressione" e "peggioremento". La terminologia standardizzata aiuta a facilitare la comunicazione tra i medici, ridurre l'eterogeneità nelle popolazioni reclutate per le sperimentazioni cliniche e applicare i risultati degli studi clinici alla popolazione di pazienti più adeguata. Nel 2020, il Comitato consultivo internazionale sugli studi clinici nella SM ha rilasciato un chiarimento sulla definizione di attività per SPMS, affermando che la definizione completa di attività dovrebbe essere utilizzata e dovrebbe includere anche ricadute o caratteristiche di *imaging* di attività infiammatoria.

In precedenza, molte agenzie regolatrici come la FDA avevano limitato la definizione di "attività" alle ricadute cliniche e non menzionavano l'attività di risonanza magnetica. Oltre a includere l'attività di risonanza magnetica, le autorità dovrebbero anche specificare un periodo di tempo per l'attività della malattia, che è fondamentale per un processo decisionale efficace. Sebbene un periodo di tem-

po definito non sia mai stato specificato nelle definizioni originali di SPMS, il comitato ha raccomandato di riaffermare l'attività della malattia ogni anno (come minimo) per monitorare i cambiamenti nel tempo. Oltre alla definizione di "attività", il comitato ha raccomandato ai medici di utilizzare il termine generale "peggioremento" per definire qualsiasi aumento di menomazione o disabilità come risultato delle ricadute, e riservare il termine "progressione" ai pazienti nella fase progressiva della SM. Man mano che la nostra comprensione dell'esordio e della progressione della malattia continuerà ad essere sempre meglio definito così lo sarà il panorama dei trattamenti: uno scenario ottimistico, ma che porterà a decisioni sempre più difficili da prendere da parte di operatori e pazienti nella selezione delle terapie ottimali. Tuttavia, continuando a migliorare le tecnologie di *imaging* e diagnostiche e standardizzando le definizioni cliniche e i procedimenti degli studi clinici, possono emergere prognosi più accurate e più chiare alla diagnosi, aiutando lo sviluppo di algoritmi di trattamento più affidabili.

## Bibliografia

1. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2018;378(2):169-180. doi: 10.1056/NEJMr1401483.
2. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *Lancet.* 2017;389(10076):1336-1346. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30959-X.
3. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(9):545-558. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30959-X.
4. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, et al. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):43. doi: 10.1038/s41572-018-0041-4.
5. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. *Curr Opin Neurol.* 2018;31(6):752-759. doi: 10.1097/WCO.0000000000000622.
6. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology.* 2014;83(3):278-286. doi: 10.1212/WNL.0000000000000560.
7. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. *Eur J Neurol.* 2019;26(1):27-40. doi: 10.1111/ene.13819.
8. Inglese M, Petracca M. MRI in multiple sclerosis: clinical and research update. *Curr Opin Neurol.* 2018;31(3):249-255. doi: 10.1097/WCO.0000000000000559.
9. Zivadinov R, Raj B, Ramanathan M, et al. Autoimmune comorbidities are associated with brain injury in multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016;37(6):1010-1016. doi: 10.3174/ajnr.A4681.
10. Moss BP, Rensel MR, Hersh CM. Wellness and the role of comorbidities in multiple sclerosis. *Neurotherapeutics.* 2017;14(4):999-1017. doi: 10.1007/s13311-017-0563-6.
11. Kowalec K, McKay KA, Patten SB, et al; CIHR Team in Epidemiology and Impact of Comorbidity on Multiple Sclerosis (ECoMS). Comorbidity increases the risk of relapse in multiple sclerosis: a prospective study. *Neurology.* 2017;89(24):2455-2461. doi: 10.1212/WNL.0000000000004716.
12. Marrie RA, Rudick R, Horwitz R, et al. Vascular comorbidity is associated with more rapid disability progression in multiple sclerosis. *Neurology.* 2010;74(13):1041-1047. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d6b125.
13. Kappus N, Weinstock-Guttman B, Hagemeyer J, et al. Cardiovascular risk factors are associated with increased lesion burden and brain atrophy in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87(2):181-187. doi: 10.1136/jnnp-2014-310051.

14. Goischke H-K. Comorbidities in multiple sclerosis—a plea for interdisciplinary collaboration to improve the quality of life of MS patients. *Degener Neurol Neuromuscul Dis.* 2019;9:39-53. doi: 10.2147/DNND.S204555.
15. Patten SB, Marrie RA, Carta MG. Depression in multiple sclerosis. *Int Rev Psychiatry.* 2017;29(5):463-472. doi: 10.1080/09540261.2017.1322555.
16. Hunter SF. Overview and diagnosis of multiple sclerosis. *Am J Manag Care.* 2016;22(6 Suppl):S141-S150.
17. Adelman G, Rane SG, Villa KF. The cost burden of multiple sclerosis in the United States: a systematic review of the literature. *J Med Econ.* 2013;16(5):639-647. doi: 10.3111/13696998.2013.778268.
18. Bishop M, Rumrill PD. Multiple sclerosis: etiology, symptoms, incidence and prevalence, and implications for community living and employment. *Work.* 2015;52(4):725-734. doi: 10.3233/WOR-152200.
19. Tintore M, Vidal-Jordana A, Sastre-Garriga J. Treatment of multiple sclerosis – success from bench to bedside. *Nat Rev Neurol.* 2019;15(1):53-58. doi: 10.1038/s41582-018-0082-z.
20. Freedman MS, Selchen D, Prat A, Giacomini PS. Managing multiple sclerosis: treatment initiation, modification, and sequencing. *Can J Neurol Sci.* 2018;45(5):489-503. doi: 10.1017/cjn.2018.17.
21. Hendin B, Naismith RT, Wray SE, et al. Treatment satisfaction significantly improves in patients with multiple sclerosis switching from interferon beta therapy to peginterferon beta-1a every 2 weeks. *Patient Prefer Adherence.* 2018;12:1289-1297. doi: 10.2147/PPA.S157317.
22. Saleem S, Anwar A, Fayyaz M, et al. An overview of therapeutic options in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cureus.* 2019;11(7):e5246. doi: 10.7759/cureus.5246.
23. Lamb YN. Ozanimod: first approval. *Drugs.* 2020;80(8):841-848. doi: 10.1007/s40265-020-01319-7.
24. Naismith RT, Wundes A, Ziemssen T, et al; EVOLVE-MS-2 Study Group. Diroximel fumarate demonstrates an improved gastrointestinal tolerability profile compared with dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the randomized, double-blind, phase III EVOLVE-MS-2 Study. *CNS Drugs.* 2020;34(2):185-196. doi: 10.1007/s40263-020-00700-0.
25. Wynn D, Lategan TW, Sprague TN, et al. Monomethyl fumarate has better gastrointestinal tolerability profile compared with dimethyl fumarate. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;45:102335. doi: 10.1016/j.msard.2020.102335.
26. Cree BAC, Mares J, Hartung HP. Current therapeutic landscape in multiple sclerosis: an evolving treatment paradigm. *Curr Opin Neurol.* 2019;32(3):365-377. doi: 10.1097/WCO.0000000000000700.
27. 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. doi: 10.1212/WNL.0000000000005347.
28. Cantó E, Barro C, Zhao C, et al. Association between serum neurofilament light chain levels and long-term disease course among patients with multiple sclerosis followed up for 12 years. *JAMA Neurol.* 2019;76(11):1359-1366. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.2137.
29. Lublin FD, Coetzee T, Cohen JA, et al; International Advisory Committee on Clinical Trials in MS. The 2013 clinical course descriptors for multiple sclerosis: a clarification. *Neurology.* 2020;94(24):1088-1092. doi: 10.1212/WNL.0000000000009636.