

# Terapia della sclerosi multipla ad esordio pediatrico

Marco Puthenparampil

Department of Neuroscience, Università degli Studi di Padova

## Introduzione

La Sclerosi Multipla (SM) a esordio pediatrico (*Pediatric Onset Multiple Sclerosis, POMS*)<sup>(1)</sup> costituisce circa il 2-10% delle forme di SM<sup>(2)</sup> ed è caratterizzata dal rapido accumulo di infiammazione a carico della sostanza bianca e grigia, con un aumentato rischio di attività clinica (ricadute di malattia) nel breve termine e di disabilità fisica e cognitiva a lungo termine rispetto alla SM a esordio nell'adulto (*Adult Onset MS, AOMS*)<sup>(3)</sup>. Sebbene il decorso aggressivo della POMS richieda una strategia terapeutica precoce, efficace e specifica per questa forma di SM, i trattamenti attuali si basano principalmente su farmaci di prima linea e sul loro utilizzo *off-label*. Tale modalità di prescrizione è in aumento nelle POMS e gli studi retrospettivi, le raccolte di casi e gli studi di fase II indicano che questo approccio sembra essere altamente sicuro e comunque efficace nei bambini. Tuttavia, il basso numero di pazienti solitamente arruolati negli studi monocentrici e l'*outcome* a breve termine limitano l'utilizzo dei risultati derivati da questi studi nella pratica clinica.

Un ulteriore aspetto che deve essere considerato nell'approccio terapeutico alle POMS è che, nonostante le peculiarità che la differenziano dalla AOMS, i protocolli terapeutici attualmente utilizzati derivano dall'esperienza acquisita nelle AOMS, traslandola passivamente sulle POMS. Pertanto, uno sforzo maggiore dovrebbe essere posto nella realizzazione di studi clinici multicentrici randomizzati al fine di valutare l'efficacia e la sicurezza delle terapie immunomodulanti nella POMS.

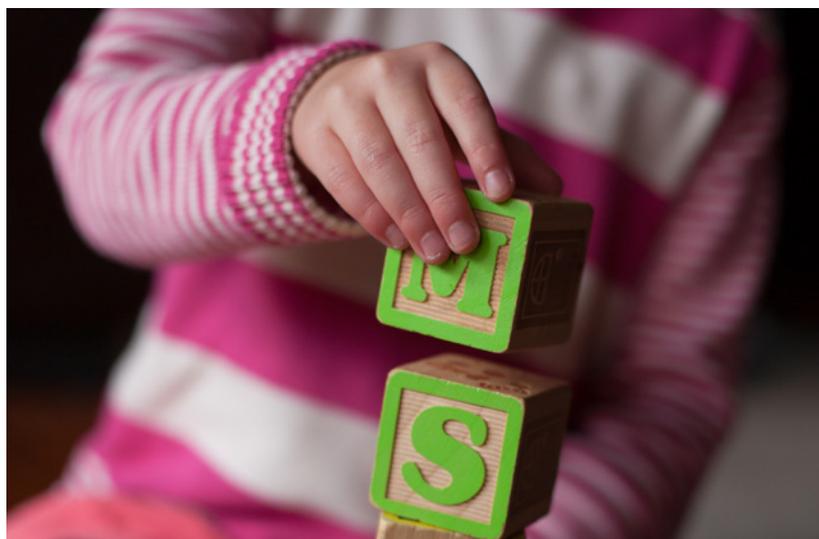
Ciò diviene oggi particolarmente importante, data la presenza di terapie altamente efficaci nelle AOMS, come ad esempio gli anticorpi monoclonali (MoAb), che espongono però potenzialmente il paziente ad eventi avversi anche severi.

L'importanza delle terapie più recenti nel modificare il

corso della malattia viene sottolineato da uno studio recente della rete statunitense dei centri per la SM pediatrica<sup>(4)</sup>. Tale studio, che ha riportato dati su 741 pazienti con POMS, 197 dei quali trattati con terapie più recenti (Fingolimod, Dimetilfumarato, Teriflunomide, Natalizumab, Rituximab e Ocrelizumab) e 544 trattati con Interferone- $\beta$  o Glatiramer Acetato, ha dimostrato come i pazienti POMS trattati con i farmaci più recenti avevano un tasso di recidiva annualizzato (ARR) significativamente inferiore rispetto a quelli con Interferone- $\beta$  o GlatiramerAcetato ( $p < 0.001$ ). Inoltre, vari studio hanno riportato un alto tasso di fallimento del trattamento con Interferone- $\beta$  o GlatiramerAcetato nelle POMS (25 al 64%)<sup>(5)</sup>.

## Interferoni e Glatiramer Acetato

I farmaci iniettabili sono le terapie immunomodulanti più utilizzate nelle POMS<sup>(6-8)</sup>. Entrambi i farmaci hanno mostrato un profilo di alta efficacia nel breve termine<sup>(7,9-14)</sup> ma



anche un tasso consistente di fallimento del trattamento nel medio/lungo termine. Se da un lato tali farmaci non sono associati ad un aumentato rischio di infezioni o tumori maligni e gli effetti collaterali più segnalati siano reazioni al sito di iniezione per Glatiramer Acetato e sintomi simil-influenzali per Interferone- $\beta$  (25-35%), la perdita di aderenza (definita come la mancata somministrazione di oltre il 20% delle dosi previste) è elevato<sup>(15)</sup>. Si suggerisce abitualmente di aumentare progressivamente la posologia di Interferone- $\beta$  (25-50% della dose *standard* seguita da un graduale aumento fino alla dose piena nell'arco di 1-3 mesi) al fine di aumentare la tollerabilità<sup>(16)</sup>.

### Teriflunomide

Recentemente i dati dello studio TERIKIDS sono stati pubblicati<sup>(17)</sup>. In questo studio multicentrico, di fase terza, in doppio cieco, a gruppi paralleli, randomizzato, controllato con placebo e condotto in 57 centri clinici di 22 nazioni ha arruolato 166 pazienti, di cui 109 hanno assunto Teriflunomide e 57 il placebo. Dopo 96 settimane di *follow-up* non è stata riscontrata alcuna differenza nel tempo alla prima recidiva clinica confermata con Teriflunomide rispetto al placebo (*hazard ratio* 0.66,  $p=0.29$ ). Tuttavia, Teriflunomide ha ridotto del 55% il numero di nuove/allargate lesioni T2 rispetto al placebo (rischio relativo 0.45,  $p<0.001$ ) e il numero di lesioni captanti gadolinio (rischio relativo 0.25,  $p<0.0001$ ). Eventi avversi si sono verificati nell'88% dei pazienti trattati con Teriflunomide e nell'82% dei pazienti con placebo. In entrambi i gruppi l'11% dei pazienti ha presentato eventi avversi gravi. In particolare, si segnalavano 4 pazienti nel gruppo Teriflunomide, che hanno presentato eventi avversi pancreatici (due con pancreatite acuta e due con aumento degli enzimi pancreatici), di cui tre hanno portato all'interruzione del trattamento.

### Dimetilfumarato

Nell'unico studio multicentrico di fase II (FOCUS)<sup>(18)</sup> Dimetilfumarato (120 mg due volte al giorno nei giorni 1-7, 240 mg due volte al giorno in seguito) ha mostrato su 22 POMS una variazione mediana del numero di nuove lesioni iperintense in T2 ingrandite di -2,0 alla settimana 24 rispetto al basale (-1,5 vs -8,0,  $p<0.01$ ). Nello studio CONNECTED<sup>(19)</sup> (estensione dello studio FOCUS) 12 dei 17 partecipanti (71%) non hanno presentato nuove/allargate lesioni T2 dalle settimane 16 alla 24. In un periodo medio di trattamento di 120 settimane, è stata osservata una riduzione significativa dell'ARR rispetto all'anno prima dell'inizio del DMF (da 1.5 a 0.2,  $p<0,0001$ ). Eventi avversi sono stati segnalati in 18 pazienti (90%) durante il

*follow-up* di 24 settimane (il più frequente è stato il rossore, osservato nel 25% dei pazienti). Tuttavia, nessun paziente ha manifestato eventi avversi gravi (SAE) che hanno portato all'interruzione del trattamento con Dimetilfumarato. Uno studio di fase III, in doppio cieco, controllato con placebo, a tre bracci randomizzato e controllato (RCT) volto a valutare la sicurezza e l'efficacia del DMF rispetto al placebo e all'IFN  $\beta$ -1a pegilato, sta attualmente reclutando pazienti (*ClinicalTrials.gov Identifier*: NCT03870763).

### Fingolimod

Nel *trial* registrativo PARADIGM, studio in doppio cieco, di fase III hanno confrontato l'efficacia di sicurezza e di Fingolimod con l'Interferone  $\beta$ -1a intramuscolare (i.m.) in una coorte di 215 pazienti<sup>(20)</sup>. Questo studio ha dimostrato una riduzione significativa dell'ARR nei 107 pazienti trattati con Fingolimod rispetto a quelli trattati con Interferone  $\beta$ -1a (0.12 vs 0.67,  $p<0.001$ ). Inoltre, le lesioni nuove/allargate iperintense in T2 erano ridotte nei pazienti trattati con Fingolimod rispetto a Interferone  $\beta$ -1a (4.39 vs 9.27,  $p<0.001$ ). Gli eventi avversi si sono verificati nell'88.8% dei pazienti che hanno ricevuto Fingolimod e nel 95.3% di quelli che hanno ricevuto IFN  $\beta$ -1a. Eventi avversi severi si sono verificati in 18 pazienti (16.8%) nel gruppo Fingolimod contro 1 (0.9%) nel braccio Interferone  $\beta$ -1a.

Prima di questo *trial*, erano disponibili i dati di due piccoli studi osservazionali. In particolare, in uno studio<sup>(21)</sup> su 23 pazienti sono stati trattati 7 pazienti con attività della malattia molto elevata all'esordio clinico. Questi pazienti hanno presentato una riattivazione di malattia quando sono passati da NTZ a Fingolimod dopo un periodo di *washout* di 2 mesi. Sei di loro sono stati quindi trattati con alemtuzumab. Questi dati suggeriscono che i POMS molto attivi probabilmente non rispondono al Fingolimod e devono essere trattati con farmaci immunosoppressori più potenti.

Nel complesso, queste osservazioni suggeriscono che Fingolimod è una terapia efficace e ben tollerata per le POMS.

### Cladribina

Non vi sono al momento dati sull'utilizzo di Cladribina nelle POMS.

### Natalizumab

A seguito dell'approvazione di Fingolimod, in Italia, Natalizumab è stato approvato per i pazienti POMS di età compresa tra 12 e 17 anni, con SM attiva e in rapida evoluzione che non rispondono a Fingolimod o in presenza di controindicazioni o effetti collaterali persistenti dovuti

a Fingolimod. Finora non è stato condotto alcun RCT su POMS, ma diversi studi osservazionali si sono concentrati sull'efficacia e sulla sicurezza di NTZ in questi pazienti. La più grande coorte di POMS trattati con NTZ comprendeva 101 pazienti, con un'età media all'esordio di  $12.9 \pm 2.7$  anni e un EDSS medio di 2.6. Il 66% era stato precedentemente trattato con farmaci di prima linea. I pazienti sono stati trattati con NTZ per un periodo medio di  $34.2 \pm 18.3$  mesi<sup>(22)</sup>. Rispetto al basale, è stata osservata una significativa riduzione dell'ARR medio (da  $2.3 \pm 1.3$  a  $0.1 \pm 0.3$ ,  $p < 0.001$ ) e nuove lesioni che aumentano il Gd ( $82.8$  vs  $10.6\%$ ,  $p < 0.001$ ) alla fine del *follow-up*. Al momento non vi sono casi di Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva (PML).

I dati di tollerabilità e sicurezza indicano chiaramente che Natalizumab può essere considerato il trattamento di scelta per POMS molto attivi. Sono tuttavia necessari ulteriori dati di sicurezza a lungo termine su una coorte più ampia di pazienti, soprattutto per valutare il rischio di PML.

## Terapie Anti-CD20: Rituximab e Ocrelizumab

In una serie di casi, in 14 POMS trattati con Rituximab per un periodo mediano di 23.6 mesi è stata osservata una malattia stabile in 13/14 pazienti (93%) in assenza di eventi avversi severi<sup>(23)</sup>. Si segnala che nel documento di sintesi dell'International *Pediatric MS Study Group*, è stato evidenziato il potenziale beneficio di Rituximab, ma è stata anche sottolineata la necessità di una migliore valutazione del dosaggio ottimale e del profilo di sicurezza ed efficacia<sup>(24,25)</sup>. Attualmente, non ci sono rapporti pubblicati sull'uso di Ocrelizumab. Un *trial* clinico è attualmente in corso (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04075266>).

## Alemtuzumab

È attualmente in corso un RCT di fase III volto a valutare la sicurezza e l'efficacia di alemtuzumab nei pazienti con POMS che hanno fallito almeno due DMD (NCT03368664).

## Bibliografia

1. Waldman A, Ghezzi A, Bar-Or A, Mikaeloff Y, Tardieu M, Banwell B. Multiple sclerosis in children: an update on clinical diagnosis, therapeutic strategies, and research. *Lancet Neurol.* 2014;13(9):936-948. doi:10.1016/S1474-4422(14)70093-6;
2. McKay KA, Hillert J, Manouchehrinia A. Long-term disability progression of pediatric-onset multiple sclerosis. *Neurology.* (2019) 92:e2764-73. doi: 10.1212/WNL.0000000000007647;
3. Gorman MP, Healy BC, Polgar-Turcsanyi M, Chitnis T. Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2009;66(1):54-59. doi:10.1001/ARCHNEUROL.2008.505;
4. Krysko KM, Graves JS, Rensel M, Weinstock-Guttman B, Rutatangwa A, Aaen G, et al. Real-world effectiveness of initial disease-modifying therapies in pediatric multiple sclerosis. *Ann Neurol.* (2020) 88:42-55. doi: 10.1002/ana.25737;
5. Schwartz CE, Grover SA, Powell VE, Noguera A, Mah JK, Mar S, et al. Risk factors for non-adherence to disease-modifying therapy in pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler.* (2018) 24:175-85. doi: 10.1177/1352458517695469
6. Krysko KM, Graves J, Rensel M, Weinstock-Guttman B, Aaen G, Benson L, et al. Use of newer disease-modifying therapies in pediatric multiple sclerosis in the US. *Neurology.* (2018) 91:e1778-87. doi: 10.1212/WNL.0000000000006471
7. Tenenbaum SN, Segura MJ. Interferon beta-1a treatment in childhood and juvenile-onset multiple sclerosis. *Neurology.* (2006) 67:511-3. doi: 10.1212/01.wnl.0000231137.24467.aa

8. Banwell B, Reder AT, Krupp L, Tenenbaum S, Eraksoy M, Alexey B, et al. Safety and tolerability of interferon beta-1b in pediatric multiple sclerosis. *Neurology*. (2006) 66:472–6. doi: 10.1212/01.wnl.0000198257.52512.1a;
9. Mikaeloff Y, Moreau T, Debouverie M, Pelletier J, Lebrun C, Gout O, et al. Interferon-beta treatment in patients with childhood-onset multiple sclerosis. *J Pediatr*. (2001) 139:443–6. doi: 10.1067/mpd.2001.117004;
10. Ghezzi A, Amato MP, Capobianco M, Gallo P, Marrosu G, Martinelli V, et al. Disease-modifying drugs in childhood-juvenile multiple sclerosis: results of an Italian co-operative study. *Mult Scler*. (2005) 11:420–4. doi: 10.1191/1352458505ms1206oa;
11. Mikaeloff Y, Caridade G, Tardieu M, Suissa S, Society KsgotFN. Effectiveness of early beta interferon on the first attack after confirmed multiple sclerosis: a comparative cohort study. *Eur J Paediatr Neurol*. (2008) 12:205–9. doi: 10.1016/j.ejpn.2007.08.001;
12. Kornek B, Bernert G, Balassy C, Geldner J, Prayer D, Feucht M. Glatiramer acetate treatment in patients with childhood and juvenile onset multiple sclerosis. *Neuropediatrics*. (2003) 34:120–6. doi: 10.1055/s-2003-41274;
13. Ghezzi A, Immunomodulatory Treatment of Early Onset MSG. Immunomodulatory treatment of early onset multiple sclerosis: results of an Italian co-operative study. *Neurol Sci*. (2005) 26 (Suppl. 4):S183–6. doi: 10.1007/s10072-005-0512-8;
14. Pohl D, Rostasy K, Gartner J, Hanefeld F. Treatment of early onset multiple sclerosis with subcutaneous interferon beta-1a. *Neurology*. (2005) 64:888–90. doi: 10.1212/01.WNL.0000153570.33845.6A;
15. Tenenbaum SN, Banwell B, Pohl D, Krupp LB, Boyko A, Meinl M, et al. Subcutaneous interferon Beta-1a in pediatric multiple sclerosis: a retrospective study. *J Child Neurol*. (2013) 28:849–56. doi: 10.1177/0883073813488828
16. Ghezzi A. Therapeutic strategies in childhood multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. (2010) 3:217–28. doi: 10.1177/1756285610371251;
17. Chitnis T, Banwell B, Kappos L, Arnold DL, Gücüyener K, Deiva K, Skripchenko N, Cui LY, Saubadu S, Hu W, Benamor M, Le-Halpere A, Truffinet P, Tardieu M; TERIKIDS Investigators. Safety and efficacy of teriflunomide in paediatric multiple sclerosis (TERIKIDS): a multicentre, double-blind, phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2021 Dec;20(12):1001-1011;
18. Alroughani R, Das R, Penner N, Pultz J, Taylor C, Eraly S. Safety and efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in pediatric patients with relapsing multiple sclerosis (FOCUS). *Pediatr Neurol*. (2018) 83:19–24. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2018.03.007;
19. Alroughani R, Huppke P, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Blaschek A, Valis M, Aaen G, et al. Delayed-release dimethyl fumarate safety and efficacy in pediatric patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Front Neurol*. (2020) 11:606418. doi: 10.3389/fneur.2020.606418
20. Chitnis T, Arnold DL, Banwell B, Bruck W, Ghezzi A, Giovannoni G, et al. Trial of fingolimod vs. interferon beta-1a in pediatric multiple sclerosis. *N Engl J Med*. (2018) 379:1017–27. doi: 10.1056/NEJMoa1800149;
21. Huppke P, Huppke B, Ellenberger D, Rostasy K, Hummel H, Stark W, et al. Therapy of highly active pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler*. (2019) 25:72–80. doi: 10.1177/1352458517732843;
22. Ghezzi A, Moiola L, Pozzilli C, Brescia-Morra V, Gallo P, Grimaldi LM, et al. Natalizumab in the pediatric MS population: results of the Italian registry. *BMC Neurol*. (2015) 15:174. doi: 10.1186/s12883-015-0433-y;
23. Salzer J, Lycke J, Wickstrom R, Naver H, Piehl F, Svenningsson A. Rituximab in paediatric onset multiple sclerosis: a case series. *J Neurol*. (2016) 263:322–6. doi: 10.1007/s00415-015-7979-x;
24. Chitnis T, Tenenbaum S, Banwell B, Krupp L, Pohl D, Rostasy K, et al. Consensus statement: evaluation of new and existing therapeutics for pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler*. (2012) 18:116–27. doi: 10.1177/1352458511430704;
25. Ghezzi A, Banwell B, Bar-Or A, Chitnis T, Dale RC, Gorman M. Rituximab in patients with pediatric multiple sclerosis and other demyelinating disorders of the CNS: practical considerations. *Mult Scler*. (2020). doi: 10.1177/1352458520932798.