

Strategie di trattamento nei pazienti con risposta inadeguata o assente alla terapia: sospensione o switch?

Elisabetta Capello

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno Infantili (DINOEMI)
IRCCS - Ospedale Policlinico S. Martino, Genova

Introduzione

La SM è sicuramente la patologia neurologica che ha visto i maggiori progressi terapeutici negli ultimi 20 anni, nonostante la neuropatologia e l'immunologia abbiano delineato e precisato il profilo biologico della malattia da molto più tempo.

L'infiltrazione perivenulare da parte di cellule T e B porta all'innescamento del meccanismo di riconoscimento dell'autoantigene, la mielina, e quindi alla sua distruzione da parte di macrofagi attivati. La cosiddetta "seconda ondata" di infiltrazione linfocitaria allarga quindi il danno alla sostanza bianca limitrofa, determinando frequentemente disabilità neurologica ⁽¹⁾.

Si passa così dalle lesioni precoci alle placche attive fino alle lesioni croniche attive e quindi inattive. Durante queste fasi, dall'infiammazione florida, si arriva alla strutturazione di una cicatrice gliale non funzionale ed il paziente è in esito di disabilità senza possibilità di essere recuperato.

Se questo è il profilo base della malattia, ogni paziente fa storia a sé. Ci sono i pazienti che convivono con la malattia in maniera neutra, pres-

soché clinicamente asintomatici per l'intera vita: sono le forme cosiddette benigne (20%).

La maggior parte dei pazienti affetti da SM presenta un profilo clinico *relapsing-remitting* (SM-RR) che li rende sintomatici, generalmente entro il primo ventennio di vita, ma anche molto più avanti.

Questo facilita la diagnosi e vieppiù la terapia, che deve essere iniziata il più precocemente possibile. La fase RR, lasciata a sé, si spegne per dare seguito ad un andamento progressivo di disabilità che corrisponde alla fase degenerativa della malattia ⁽²⁾.

Una minore percentuale di pazienti esordisce in età relativamente avanzata con una progressione cronica *ab initio*, sino ad oggi gestibile soltanto in maniera sintomatica e che a breve potrà giovare di un anticorpo monoclonale anti-linfociti B (ocrelizumab), primo farmaco dimostratosi efficace in tale forma e recentemente approvato dall'EMA ⁽³⁾.

Già da questa semplice caratterizzazione si può desumere quanto sia delicato ed articolato il trattamento farmacologico e quanto sia difficile generalizzare.

Da alcuni anni infatti, da quando cioè la nuova *platform* farmacologica si è allargata, si può parlare di trattamento personalizzato. Era il 1993 quando l'INFβ-1b veniva approvato dalla FDA per il trattamento delle forme SM-RR.

Per molti anni siamo stati vincolati a tale terapia, ma più recentemente, in maniera sequenziale, si sono resi disponibili una decina di farmaci a diverso meccanismo d'azione, impatto biologico, via e tempi di somministrazione oltre che naturalmente eventi avversi.

Adesso possiamo dire per certo di poter personalizzare *ab initio* il trattamento, ma per questo è fondamentale disporre di fattori prognostici e possibilmente anche di fattori predittivi della risposta alle singole *Disease-Modifying Therapies* (DMTs). Non esiste, ad oggi, una definizione universale e condivisa di risposta o non risposta alle DMTs. I due criteri di riferimento sono essenzialmente il tasso di ricadute e il peggioramento della disabilità misurata all'EDSS. A questi si affianca l'attività radiologica di malattia valutata alla Risonanza Magnetica Nucleare (RMN).

Il tasso di ricadute, stimato in un determinato lasso temporale, può risultare fuorviante dal momento che nella storia naturale della malattia possono essere contemplati periodi più o meno lunghi liberi da ricadute cliniche. Inoltre le ricadute sono esposte al fenomeno statistico di regressione verso la media, per cui nel corso degli anni il loro numero tende a ridursi.

Il peggioramento di uno o più punti del punteggio relativo all'EDSS, confermato a 6 mesi di distanza in corso di terapia, rappresenta il principale fattore predittivo dello sviluppo di una severa invalidità neurologica a lungo termine.

Uno studio condotto dal gruppo di Barcellona ⁽⁴⁾ ha dimostrato che almeno 2/3 dei pazienti con disabilità severa dopo 6 anni di *follow-up* (EDSS \geq 6) erano stati considerati *responders* secondo i criteri basati sulle ricadute, mentre solo il 3% dei pazienti clinicamente stabili durante i primi due anni di trattamento aveva raggiunto tale punteggio al termine dei 6 anni di *follow-up*. Tuttavia è doveroso sottolineare che valutare l'efficacia della terapia in base a variazioni dell'EDSS richiede un tempo prolungato di osservazione oggi non più accettabile.

Uno studio canadese ⁽⁵⁾ ha proposto un modello "analogico" che fornisce al neurologo raccomandazioni pratiche per definire il livello di risposta del singolo paziente alla DMT in corso. Questo modello è basato sulla valutazione combinata delle ricadute (intese come frequenza, severità e

grado di recupero), della progressione della disabilità e dei dati di RMN convenzionale (lesioni attive dopo m.d.c, nuove/aumentate di volume lesioni in T2 iperintense, nuove/aumentate di volume lesioni in T1 ipointense, incremento dell'atrofia). Per ogni parametro viene stabilito "un livello di attenzione", sulla situazione clinica del paziente che può essere definita "non preoccupante", "degnata di nota", "preoccupante" o "richiedente un'azione immediata". Ad oggi il marcatore di malattia più affidabile, quindi, è la RMN in grado di fornire un quadro sensibile ed oggettivo di malattia, anche perché lo sviluppo di nuove lesioni attive nella SM è circa 5/10 volte più frequente delle ricadute cliniche e può verificarsi anche in assenza di sintomatologia clinica ^(6,7).

Dall'associazione di informazioni cliniche e paracliniche acquisite negli studi, ma soprattutto nei pazienti

trattati in aperto, possiamo individuare fattori prognostici rispettivamente favorevoli o meno, che sono rappresentati nella tabella 1.

Dalla tabella emerge che il sesso maschile ha la prognosi peggiore, con esordio clinico relativamente tardivo a presentazione multifocale con scarso recupero funzionale.

Con l'aiuto della RMN, ribadiamo, possiamo meglio delineare l'attività subentrante in questi pazienti e monitorare il trattamento in corso. Se un paziente ha accumulato un elevato carico lesionale o presenta già un'atrofia del midollo spinale o cerebrale, è ovvio che la malattia ha avuto un decorso più aggressivo.

Sfortunatamente, a livello individuale, i singoli parametri hanno un livello predittivo limitato ed è ancora la clinica, congiuntamente al neuroimaging, a guidare la strategia terapeutica e a delineare il paziente come *responder* o *non-responder*.

PROGNOSI MIGLIORE	PROGNOSI PEGGIORE
Femmina	Maschio
Età di esordio < di 40 anni	Età di esordio > di 40 anni
Etnia caucasica	Etnia afro-americana
Esordio con neurite ottica o disturbi sensitivi isolati	Esordio con sintomi motori, cerebellari o sfinterici
Presentazione monofocale	Presentazione multifocale
Rari attacchi nei primi 5 anni	Scarso recupero dal primo attacco
Lungo intervallo tra primo e secondo attacco	Presentazione multifocale
Bassa disabilità a 5 anni di malattia	Molti attacchi nei primi 5 anni
	Breve intervallo tra primo e secondo attacco
	Breve intervallo di tempo per raggiungere EDSS 4
	Disabilità a 5 anni

Tabella 1. Fattori prognostici clinici.

Le Linee Guida ECTRIMS/EAN 2018

Nel tentativo di stabilire un percorso decisionale che guidasse la scelta condivisa tra medico e paziente, ECTRIMS ed EAN hanno stilato all'inizio del 2018 le nuove linee guida *evidence-based* per il trattamento dei pazienti con SM. Le linee guida si sono poste l'obiettivo di rispondere a 10 quesiti relativi alla gestione terapeutica, stabilendo dei punti fermi ma allo stesso tempo lasciando campo d'azione al binomio medico-paziente. E, a pensare bene, le domande a cui si tenta di dare una risposta sono le stesse che il paziente ci pone in ambulatorio. Nel caso del paziente *non-responder* la domanda condivisa è: "Cosa facciamo adesso?" In realtà il quesito più adeguato sarebbe: "Cosa farà adesso, dottore?" Importante, nel contesto, focalizzare i costi della malattia, diretti (farmaci) ed indiretti (disabilità). Se l'evidenza di un'esponenziale crescita dei costi diretti può spaventare e creare problemi ai Centri prescrittori, il contenimento secondario dei costi indiretti, derivante dal controllo della disabilità, deve essere altrettanto considerato e spingere all'avvio della terapia il più precocemente possibile ⁽⁸⁾.

Le Linee Guida nella pratica clinica

Attualmente sono tre le condotte terapeutiche adottabili: *switch*, *escalation therapy*, *induction therapy*.

Switch

La *switching therapy* ha ragione di

essere soprattutto adesso che si sono resi disponibili farmaci di prima linea a diverso meccanismo di azione e a grande maneggevolezza di somministrazione. Diversi studi retrospettivi osservazionali hanno indicato l'utilità di cambiare terapia all'interno della categoria dei farmaci di prima linea. Gajofatto *et al.* hanno valutato la possibilità di modificare la terapia tra i quattro farmaci di prima linea (interferoni e copolimero) nei pazienti *non-responders* verificando una riduzione del tasso annuale di ricadute dallo 0,67 con il primo farmaco DMT a 0 con il secondo ⁽⁹⁾. Questo lavoro, seppur con i limiti di uno studio non randomizzato ed osservazionale, e soprattutto datato, suggerisce che, sebbene le DMTs siano equivalenti nella popolazione generale, pazienti che non rispondono ad una tipologia di DMT possano beneficiare di un altro farmaco della stessa categoria senza la necessità di ricorrere a trattamenti di seconda linea. Esistono inoltre ulteriori condizioni quali la scarsa tollerabilità, l'insorgenza di eventi avversi che possono far emergere la necessità di operare uno *shift* ad un altro farmaco di prima linea. In questo caso non si tratta evidentemente di pazienti *non-responders*, ma di pazienti che comunicano al curante il disagio per effetti collaterali eventualmente tollerabili ed accettabili. Ma l'alleanza terapeutica è anche questa: portare il paziente all'ottimizzazione della qualità della vita, oltre che al controllo di malattia nel più breve tempo possibile.

La prima condizione che dobbiamo raggiungere con il nostro assistito è la condizione di benessere neurologico e generale con i farmaci più "leggeri" e quindi più tollerabili. Si tratta di farmaci, cosiddetti di prima linea, a basso rischio di eventi avversi, anche se abitualmente ciò si associa ad un'efficacia minore.

Questa strategia ha il vantaggio di esporre il paziente a rischi limitati, ma rischia di essere limitata nel contenimento biologico della malattia. INFβ e copolimero, ma soprattutto i nuovi farmaci orali teriflunomide e dimetilfumarato vengono oggi utilizzati nei pazienti che non presentano fattori prognostici negativi e, per quanto sopra riportato, possono beneficiare del solo *switch*.

Interferone β e copolimero, capostipiti dei *Disease-Modifying Drugs* (DMDs), sono ad oggi farmaci con meccanismo di azione noto e soprattutto pressoché assenza di eventi avversi a lungo termine. Il limite attuale è la via di somministrazione e la reazione febbrile post-iniettiva.

Questo fa sì che il paziente ci richieda i farmaci orali per assicurarsi una quotidianità fisiologica. Ma il tempo degli "iniettabili" è tutt'altro che terminato. Il copaxone viene utilizzato nelle donne in gravidanza per tutta la durata della gestazione.

L'INFβ-1a viene prescritto in forme SM-RR relativamente attive per la nota rapidità di azione. E quindi, fatto salvo che la terapia orale sta prendendo campo, gli interferoni, così come il copaxone sono lungi dall'essere considerati terapia di nicchia:

pensiamo certamente ai pazienti SM anche oncologici per cui sono i soli farmaci prescrivibili, ma pensiamo anche ai pazienti che per scelta preferiscono un'iniezione periodica a eventi avversi o impatti sulla fertilità non ancora chiaramente definiti. Ora passeremo in dettaglio i nuovi farmaci, per conoscerli ed utilizzarli al meglio.

Teriflunomide

Nel settembre 2012 teriflunomide è stata approvata dalla FDA per il trattamento della SM-RR, una compressa/die. È il maggiore metabolita attivo della leflunomide, farmaco utilizzato nell'artrite reumatoide: il profilo farmacocinetico è caratterizzato da un'emivita di 18-19 giorni, da un legame con le proteine plasmatiche di circa il 99% e una biodisponibilità del 100%. Il passaggio attraverso il circolo enteroepatico con riassorbimento nell'intestino tenue fa sì che l'eliminazione plasmatica sia molto lenta. L'esatto meccanismo di azione di teriflunomide nella SM non è chiaro. L'ipotesi è che l'enzima mitocondriale diidrorotato-deidrogenasi (DHOH) sia bloccato impedendo la sintesi de novo delle pirimidine, determinando quindi un effetto citostatico su cellule T e B in attiva proliferazione.

Lo studio TOWER ha dimostrato la significativa riduzione dell'*Annual Relapse Rate* (ARR) e del tasso di ricadute a 12 settimane di teriflunomide vs placebo.

Il profilo di sicurezza del farmaco è ben caratterizzato ancora dagli studi

TEMSE e dal TOWER, e dai risultati di TENERE e TOPIC, effettuati successivamente alla registrazione.

L'endpoint primario degli studi di fase 3 era quello di determinare efficacia e sicurezza di teriflunomide nell'ARR in una coorte di pazienti randomizzati in tre bracci, in rapporto 1.1.1 (7 mg di teriflunomide, 14 mg di teriflunomide o placebo)

Lo studio di *safety* dimostrava l'eguale incidenza di eventi avversi (EA) nei tre gruppi, risultando più frequenti i disturbi gastrointestinali, quali nausea e diarrea. Fra i SAE da segnalare il rialzo delle transaminasi, perdita di capelli, e leucopenia. Questi stessi venivano confermati dagli studi *post-marketing* ⁽¹⁰⁾.

Nello studio TENERE, efficacia e sicurezza di teriflunomide venivano confrontati con IFN β -1a in pazienti con SM-RR: anche qui, randomizzazione a tre bracci, ma invece che il placebo veniva somministrato in aperto IFN β -1a. Lo studio includeva 321 pazienti, confermando il profilo di sicurezza del farmaco ⁽¹¹⁾.

Particolare attenzione alla potenziale teratogenicità della leflunomide. Viene pertanto consigliata un'attenta contraccezione, come pure l'interruzione del farmaco o l'eliminazione accelerata con colestiramina o carbone attivo per la pianificazione di una gravidanza.

Dimetilfumarato (DMF)

Nel marzo 2013 i risultati degli studi DEFINE e CONFIRM portavano alla registrazione del DMF nel trattamento della SM-RR.

IL DMF è attivatore di un fattore nucleare NRF2, e l'effetto farmacologico è dato dal suo metabolita attivo il monometilfumarato.

Studi preclinici dimostravano l'efficacia del farmaco su neuroinfiammazione, neurodegenerazione e stress ossidativo. Nello studio di fase 3 DEFINE, in doppio cieco e controllato con placebo, venivano arruolati 1.237 pazienti SM-RR randomizzati in tre bracci (DMF 240 mg due volte/die, DMF 240 mg tre volte/die o placebo) ⁽¹²⁾.

L'incidenza di EA era simile nei tre gruppi, risultando il *flushing* il EA più frequente, insieme a disturbi gastrointestinali, proteinuria e rarefazione dei capelli, più evidenti all'inizio della terapia ma responsabili di un buon numero di *drop-out*. La percentuale di infezioni si attestava sul 2% trattandosi prevalentemente di interessamento delle alte vie respiratorie e di sindromi influenzali. Nel 9% di paziente trattati con DMF si evidenziava proteinuria. Sono da segnalare soprattutto i tre casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML, *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*) legati all'assunzione di DMF: nel dicembre 2014 EMA riportava il primo caso fatale di PML in un paziente arruolato nello studio ENDORSE dopo tre anni di terapia, venendo pertanto indicato uno stretto controllo della conta leucocitaria ⁽¹³⁾.

Studi recenti hanno analizzato il profilo di sicurezza del DMF dimostrando la riduzione dei linfociti T, CD4 e CD8 e dei linfociti B da apop-

tosì, congiuntamente alla produzione di interleuchina 10 (IL-10) ad azione immunosoppressiva.

Uno studio recente ha studiato le modificazioni delle sottopopolazioni linfocitarie, in particolare le T regolatorie (*Treg*) prima e dopo il trattamento con DMF, dimostrando un effetto soprattutto sulle cellule T memoria.

Un altro EA segnalato è lo Zoster disseminato. Gli Autori sottolineano quali fattori di rischio l'età relativamente avanzata, la bassa conta leucocitaria e la precedente somministrazione di natalizumab.

Risultando comunque la PML il più temibile evento avverso, ci si attiene alle indicazioni EMA di effettuare un emocromo ogni tre mesi durante il trattamento. Sempre l'EMA segnala la possibilità che alcuni pazienti affetti anche da psoriasi siano contestualmente trattati con altri farmaci immunosoppressori, che potrebbero pertanto aumentare il rischio di PML.

Due *trial* clinici randomizzati, DEFINE e CONFIRM, hanno dimostrato una significativa efficacia di DMF nel contenimento dell'ARR e dell'attività di RMN. Nello studio DEFINE è stato inoltre dimostrato un significativo contenimento della progressione di disabilità.

Escalation therapy

Ma se durante il trattamento il paziente, come abbiamo detto, presenta ricaduta di malattia accompagnata ad attività alla RMN encefalo-mi-dollare allora, direi senza esitare, è

da considerare *non-responder* alla terapia di I linea e lo si *shifta* quindi a farmaci di II/III linea con meccanismi di azione e profili di sicurezza notevolmente diversi; si effettua *le-escalation therapy*.

La scelta del farmaco è ovviamente guidata, come descritto di seguito, da indicatori di sicurezza, ma attualmente la gestione del paziente *non-responder* avviene preferibilmente con un farmaco orale di II/III linea che abbia dimostrato efficacia e relativa sicurezza, anche se l'avvio di terapia e il suo controllo risultano articolati. I farmaci più utilizzati sono fingolimod e natalizumab.

Fingolimod

Il fingolimod è ampiamente usato nell'*escalation therapy* nella SM-RR che ha fallito un farmaco di I linea somministrato per almeno un anno. Un paziente *non-responder* può anche essere definito come un paziente che presenta, rispetto all'anno precedente, un tasso di recidive invariato o aumentato o che presenta ricadute gravi.

Il fingolimod agisce bloccando il recettore per la sfingosina sui linfociti rendendoli quindi limitati nel *trafficking* e compartimentalizzandoli nei linfonodi. Nell'immediato *post-marketing* si sono verificati un caso di encefalite erpetica ed un caso di varicella disseminata⁽¹⁴⁾.

A seguito di ciò è stato raccomandato di effettuare il test per la determinazione degli anticorpi anti-VZV nei pazienti candidati alla terapia. Nella gestione pratica del trattamen-

to con fingolimod vanno comunque considerati: il fenomeno della bradicardia alla prima dose o dopo un periodo di sospensione di più di tre settimane, la leucopenia farmaco-indotta con necessità di monitoraggio periodico dell'emocromo, il possibile sviluppo di edema maculare, il possibile aumento delle transaminasi epatiche.

Dopo l'introduzione di fingolimod sono stati segnalati casi di decesso o complicazioni di tipo cardiocircolatorio che hanno condotto l'EMA a raccomandare ai medici di non prescrivere il farmaco ai pazienti con storia di malattia cardiovascolare o cerebrovascolare o ai pazienti in trattamento con beta-bloccanti.

Il CHMP raccomanda che alla prima somministrazione sia effettuato il monitoraggio della frequenza cardiaca per almeno le prime sei ore, da estendersi alle successive due ore se durante la prima fase di registrazione si sono rilevati lembi di bradicardia. Nei pazienti che sviluppano disturbi di conduzione clinicamente rilevanti (blocco A-V di II grado o di grado superiore, frequenza cardiaca inferiore a 45 bpm o intervallo QT >500), il monitoraggio deve essere prolungato almeno sino al mattino successivo e sino alla risoluzione dei sintomi riscontrati. Pertanto, stante quanto esposto, prima di iniziare il trattamento con fingolimod è necessario:

- disporre di un emocromo recente e della funzionalità epatica;
- escludere un'infezione grave concomitante;

- escludere in una donna in età fertile la presenza di una gravidanza ed effettuare un accurato *counseling* anche se è stata registrata nelle gravidanze esposte un'incidenza di aborto spontaneo sovrapponibile alla popolazione generale;
- verificare la presenza di un titolo anticorpale contro il virus della varicella nei soggetti senza storia di varicella;
- anche se è stata registrata nelle gravidanze esposte un'incidenza di aborto spontaneo sovrapponibile alla popolazione generale, verificare la presenza di un titolo anticorpale contro il virus della varicella nei soggetti senza storia di varicella;
- disporre di un esame oftalmologico nei soggetti con storia di uveite o diabete in quanto maggiormente predisposti ad edema maculare.

Durante il trattamento il paziente deve essere monitorato con controlli periodici delle transaminasi (primo e terzo mese, poi trimestralmente fino al 12° mese di trattamento). Nel *follow-up* l'emocromo deve essere eseguito periodicamente; si deve inoltre prestare attenzione allo sviluppo di infezioni e di disturbi del *visus* che potrebbero essere espressione di edema maculare.

L'utilizzo di fingolimod trova indicazione nei pazienti *non-responders* che chiameremo "degni di nota", sostanzialmente pazienti che non sono soddisfatti e non ci lasciano tranquilli, che hanno presentato una ricaduta nell'anno del precedente trattamento⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Ma se la situazione di *non-responder* è più impegna-

tiva, e cioè il paziente ha presentato durante lo stesso anno almeno due ricadute oppure una ricaduta con incompleto recupero e disabilità residua all'EDSS non inferiore a 2, con presenza di almeno due nuove lesioni T2 positive alla RMN con presenza di una lesione Gd+, è suggeribile uno *shift* verticale su natalizumab, l'anticorpo monoclonale ad oggi più utilizzato.

Natalizumab

Il NTZ, inibitore selettivo dell'alfa-4-integrina è stato utilizzato per il trattamento della SM nel 2006. Poco dopo veniva ritirato dall'uso clinico a seguito di segnalazione di due casi mortali di PML, encefalite causata dal *papovavirus JCV*. Una successiva rivalutazione del profilo di efficacia del farmaco lo ha reintrodotta con implementazione dei programmi di sorveglianza della sua sicurezza (studi STRATA, TOUCH, TYGRIS). Da questi studi, e dall'esperienza in aperto condotta in questi anni dai diversi Centri, non emergono elementi di particolare criticità se si eccettua appunto la PML. Si tratta di un'infezione opportunistica del SNC causata da riattivazione dell'infezione latente da JCV, come si osserva nei soggetti immunodeficienti.

I sintomi della PML si differenziano da quelli di una ricaduta di malattia per l'esordio: subacuto nella PML, acuto nella SM, per la progressione, che avviene in settimane nella PML, mentre in caso di ricaduta si esaurisce in pochi giorni, e dalla presentazione clinica caratterizzata

da sintomi "corticali" come sindrome psicorganica, convulsioni, afasia, alterazioni campimetriche.

Nello sviluppo della PML è risultato significativo il numero di infusioni (dopo due anni il paziente JCV positivo è a rischio di malattia) e pertanto il monitoraggio sierologico è fondamentale. Ad oggi il test STRATIFY permette di monitorare il titolo anticorpale. Un algoritmo consente quindi, correlando la sieropositività al numero di infusioni, e a pregressi trattamenti con immunosoppressore, di ottenere la probabilità percentuale di sviluppare l'encefalite⁽¹⁸⁾.

È a discrezione del clinico, ma soprattutto del paziente, adeguatamente informato, proseguire il trattamento, effettuando uno stretto *follow-up* clinico e di RMN, o sospenderlo.

In caso di PML, e di conseguente sospensione del farmaco, in relazione alla ricostituzione immunitaria e al ripristino della sua sorveglianza, può svilupparsi la sindrome infiammatoria da immunoricostituzione (IRIS, *Immuno Reconstitution Inflammatory Syndrome*), caratterizzata da edema del parenchima del SNC, con conseguente aggravamento delle condizioni neurologiche. Si sviluppa tra le 2 e le 12 settimane dalla sospensione di NTZ, e anche più precocemente se il farmaco è stato rimosso mediante plasmaferesi. Per essa è indicato il trattamento cortisonico.

A parte la PML e IRIS è opportuno ricordare che i candidati *non-responders* al farmaco non devono presentare infezioni attive, erpetiche

e fungine, infezioni virali croniche, neoplasie, in particolare quelle ematologiche ed il melanoma.

Questi pazienti devono sospendere ovviamente il precedente farmaco, con *wash-out* di un mese per interferoni e copolimero, tre mesi per i nuovi farmaci orali ed azatioprina, sei mesi per ciclofosfamide. Durante il trattamento eseguire monitoraggio clinico, di RMN ed ematochimico.

Importante anche discriminare tra reazioni all'infusione e reazioni allergiche che, se presenti, devono indurre ad effettuare il dosaggio degli anticorpi neutralizzanti; se testati e presenti, sono indicativi di una mancata risposta al farmaco. Anche con il natalizumab si sono verificate delle gravidanze esposte, con esito

favorevole per la madre ed il feto^(19,20). Per quanto sopra esposto NTZ deve essere gestito da specialisti esperti, e quindi somministrato in Centri altamente specializzati.

Date le potenzialità del farmaco se un paziente ha iniziato il trattamento con una decina di lesioni attive alla RMN e mostra al controllo trimestrale una lesione ancora attiva, è un *responder* o un *non-responder*?

Prima di pensare alla sospensione del farmaco, soprattutto essendo al top della piramide (Fig.1), è necessario l'utilizzo di tutti i marcatori biologici a disposizione: i potenziali evocati⁽²¹⁾, il dosaggio dei neurofilamenti a catena leggera⁽²²⁾ ed una profonda conoscenza della malattia. La condotta più ragionevole è quella, quindi, di

proseguire il farmaco, valutare mensilmente il paziente ed eseguire dopo 3 mesi una RMN di controllo.

Abbiamo volutamente rappresentato questa situazione estrema, perché mai avremmo trattato con un farmaco di prima linea un paziente così attivo; avremmo invece immediatamente "spento" con il bolo steroideo e avviato il paziente a natalizumab⁽²³⁾.

Induction therapy

La strategia dell'*induction therapy* è disegnata per quei pazienti a prognosi sfavorevole che giudichiamo di fatto potenziali *non-responders* ad un trattamento di I linea.

La strategia dell'induzione non va pensata comunque solo per le fa-

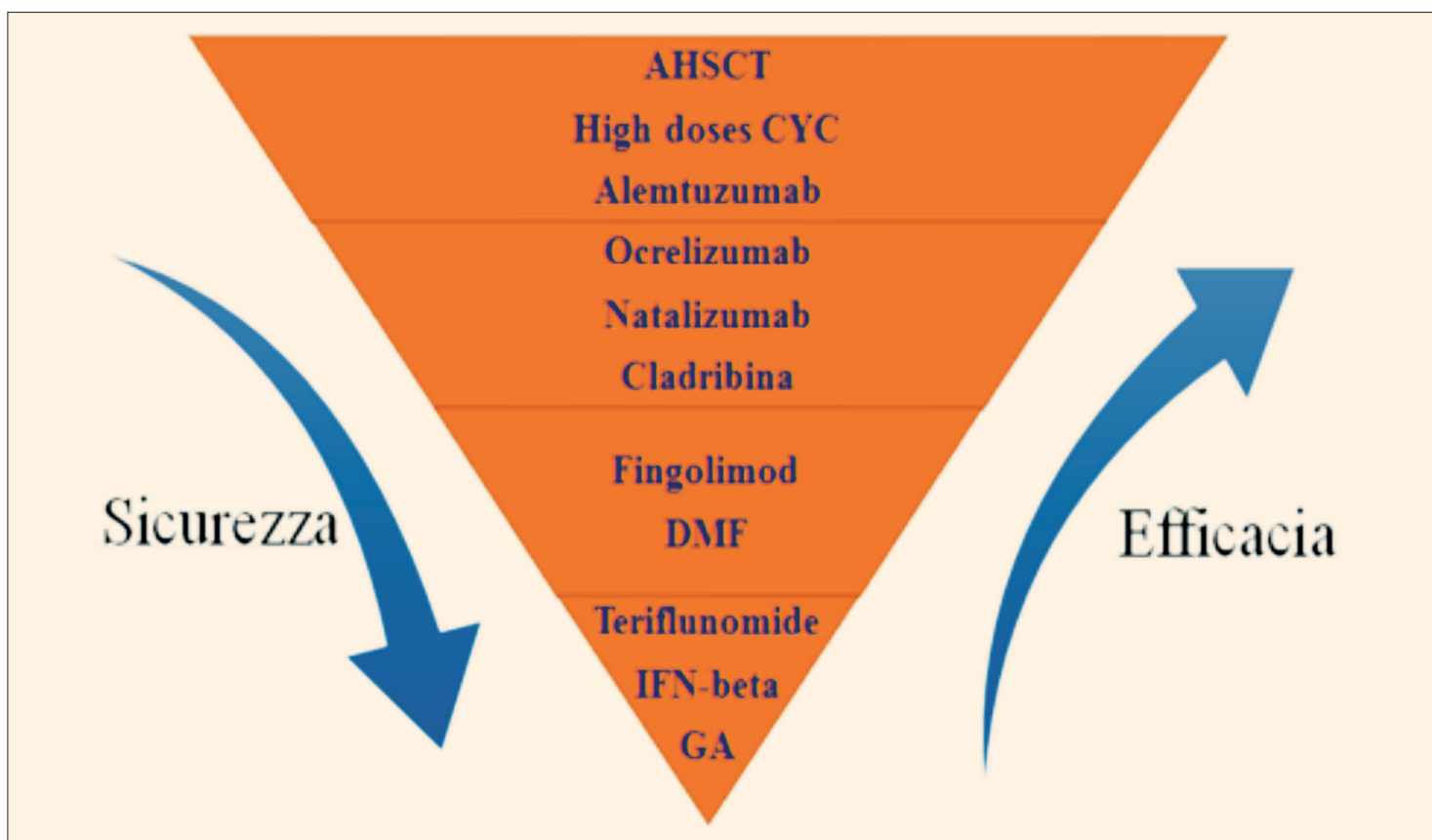


Figura 1. Induction therapy: in alto il trapianto di cellule staminali ematopoietiche e alemtuzumab.

si iniziali di malattia, essa può essere utile in qualsiasi momento in cui si verifichi un'accelerazione della malattia, sia per il fallimento della terapia in corso che per un'improvvisa riaccensione dopo un lungo periodo di inattività e di non trattamento. Il *rationale* è ovviamente quello di aggredire la malattia cercando di eliminare le cellule T e B autoaggressive nel distretto periferico del sistema immunitario. I vantaggi sono evidenti, i limiti principali derivano dai potenziali eventi avversi dei farmaci utilizzati (rituximab, ocrelizumab, alemtuzumab e cladribina, già approvata dall'AIFA e di prossima dispensazione)

Naturalmente la gestione di un paziente in acuzie di malattia presuppone il contenimento della fase acuta con la tradizionale terapia steroidea ad alte dosi per via *ev*. In tale condizione è possibile considerare come ulteriore possibilità terapeutica l'utilizzo della plasmateresi. Il *rationale* di tale procedura nella SM consiste appunto nella possibilità di rimuovere dal sangue circolante anticorpi, immunocomplessi, citochine e mediatori dell'infiammazione coinvolti nella patogenesi della malattia. Va sottolineato che esistono in letteratura numerose pubblicazioni che riportano una possibile efficacia della plasmateresi in forme acute e gravi di malattia, ma non vi sono studi definitivi e controllati che ne dimostrino con certezza l'utilità. Inoltre, è evidente che l'effetto della plasmateresi rimane, proprio per il suo meccanismo di azione,

necessariamente limitato nel tempo. La plasmateresi può pertanto essere considerata come una successiva opzione terapeutica nel paziente in grave riaccensione di malattia e che non migliora dopo la terapia steroidea ad alte dosi *ev*. È possibile che la sua efficacia sia limitata a quel sottogruppo di pazienti caratterizzati dal punto di vista neuropatologico da una demielinizzazione anticorpo e complemento-mediata (*pattern II* secondo Lassmann)⁽²⁴⁾.

Al di là del trattamento della fase acuta, si rende necessario, come già detto, lo sviluppo di una strategia terapeutica in grado di spegnere l'aggressiva attività infiammatoria a livello del SNC, con conseguente riduzione del numero di ricadute e dell'accumulo di disabilità.

Posto che il natalizumab, che abbiamo già presentato, è altrettanto indicato nella strategia di induzione, vediamo a quali farmaci affiancarlo

Rituximab

Si tratta di un anticorpo chimerico anti-CD20, proteina transmembrana espressa sulle cellule pre-B e B mature che vengono pertanto distrutte mediante lisi complemento-mediata o citotossicità anticorpo-mediata. Nelle forme SM-RR il farmaco si è dimostrato efficace nel ridurre il numero di ricadute e di lesioni captanti contrasto alla RMN.

Il farmaco viene inizialmente somministrato, nella cosiddetta fase di induzione, al dosaggio di 1.000 mg per due volte a distanza di 15 gg, o al dosaggio di 375 mg/mq alla setti-

mana per quattro settimane, seguito da successiva infusione di mantenimento, previo dosaggio delle cellule memoria CD27+. Anche per rituximab sono stati descritti casi complicati da PML, specie nella letteratura ematologica. È recente, sulla scorta dei dati provenienti dalle prescrizioni *off-label* di alcuni Centri italiani, *in primis* il nostro, l'approvazione AIFA di rituximab per la neuromielite ottica (NMO).

Ocrelizumab

Ocrelizumab, analogo umanizzato di rituximab, è stato approvato dall'EMA nel novembre 2017 per le forme SM-RR oltre che per le SM-PP. Inizialmente era stato testato sulla SM-RR in uno studio di fase 2 dove si dimostrava una significativa riduzione dell'attività di RMN. Nello studio non veniva segnalata una significativa incidenza di infezioni nei due gruppi di trattamento. Risultavano invece più importanti gli eventi avversi infusionali nei pazienti trattati con farmaco attivo.

I *trial* "gemelli" OPERA I e II hanno valutato gli effetti di ocrelizumab (600 mg ogni 24 settimane) contro quelli dell'IFN β -1b (44 mcg tre volte a settimana per 96 settimane). In entrambi gli studi ocrelizumab ha primeggiato rispetto al farmaco di confronto sull'*endpoint* primario, rappresentato dal tasso di recidive annuali, che sono risultate ridotte del 46 e del 47% rispetto all'IFN β -1b. Nettamente ridotta con ocrelizumab anche la percentuale di soggetti con progressione di disabilità e il nume-

ro di lesioni evidenziabili alla risonanza magnetica ⁽²⁶⁾.

Un altro studio di fase 3, ORATORIO, è stato condotto sulla forma progressiva primaria (SM-PP) orfana fino a poco tempo fa di terapie. In questo studio, ocrelizumab (600 mg ogni 24 settimane per almeno 120 settimane) ha ridotto del 25% il rischio relativo di progressione della disabilità, rispetto al gruppo di controllo (placebo). L'anticorpo anti-CD20 ha anche ridotto il volume totale delle lesioni cerebrali, che nel gruppo placebo sono andate invece aumentando di volume nel tempo.

Dimostrata anche riduzione volumetrica del carico lesionale T2 e riduzione dell'atrofia confrontata al gruppo placebo ⁽²⁷⁾.

Alemtuzumab

L'alemtuzumab è un anticorpo umanizzato anti-CD52, proteina di membrana espressa dai linfociti di cui induce lisi e successiva linfopenia perdurante anni e determinata da una citotossicità anticorpo-mediata. In uno studio di confronto fra somministrazione di alemtuzumab per via sottocutanea e IFN β -1a nella SM-RR è stata dimostrata una riduzione nei trattati con alemtuzumab dell'ARR, superiore al 49-55% e un abbattimento delle lesioni attive alla RMN del 61-63% ^(28,29).

Sono presenti tuttavia un maggior numero di effetti collaterali, in particolare malattie autoimmuni quali tiroiditi e porpora trombotica trombocitopenica. La nostra esperienza condotta su una quarantina di pa-

zienti è più che buona, non avendo rilevato, anche in pazienti al secondo anno di trattamento, importanti eventi avversi. Il farmaco viene somministrato per via endovenosa al dosaggio 12 mg/die per 5 giorni/tre volte l'anno. Questo farmaco ci consente inoltre di aprire una nuova prospettiva terapeutica, il ritrattamento con un terzo ciclo nei pazienti *non-responders*. Sono state già definite le linee guida EMA e tracciato il protocollo dello studio che prevede un *follow-up* di 10 anni. Si tratta dello studio TOPAZ, estensione dello studio CARE-MS II, in cui il 24 % dei trattati ha presentato ricadute cliniche e radiologiche. Il 53% di questi sono stati ritrattati con alemtuzumab ed il 7% con terapia di associazione. Terzo e quarto ciclo prevedono l'infusione di 12 mg/die per 3 giorni consecutivi (dose totale 36 mg) somministrati almeno 12 mesi dopo il precedente trattamento. Dobbiamo quindi considerare nei pazienti *non-responders* già trattati con farmaci ad alto impatto biologico un'ulteriore opzione: il riutilizzo. Viene segnalata tuttavia la possibilità di sviluppare anticorpi neutralizzanti. In questo caso si osserva una meno marcata linfocitopenia, ma un apparente mantenimento dell'effetto biologico, e nessuna modificazione degli eventi avversi.

Ciclofosfamide

Anche la Ciclofosfamide (CY) è un farmaco non approvato, ma ampiamente utilizzato quale farmaco di induzione. È un agente alchilante in

grado di legarsi alle basi di guanina del DNA, conducendo la cellula all'apoptosi. Il razionale dell'utilizzo di tale terapia a potente azione citotossica ed immunosoppressiva, si fonda sulla capacità del farmaco di attraversare la barriera ematoencefalica, di distruggere parte dei cloni cellulari autoreattivi e di indurre uno *shift* della risposta immunitaria da fenotipo Th1, principale mediatore di danno nella patogenesi della malattia, a fenotipo Th2 con attività di tipo immunoregolare. Viene utilizzato a dosaggio variabile e ripetuto a cicli mensili. La migliore risposta si osserva all'esordio di malattia ^(30,31).

Cladribina

La Cladribina, nucleoside adenosina deaminasi-purina resistente, è utilizzato come chemioterapico *in primis* nella leucemia a cellule capelute, ma anche in altre neoplasie.

Cladribina agisce su linfociti e monociti integrandosi nel DNA delle cellule in replicazione e inducendo apoptosi. Agisce selettivamente su linfociti T e B circolanti, alterando modestamente la popolazione NK.

In due *trial* randomizzati in doppio cieco è stato studiato l'effetto di cladribina *ev* nella SM primariamente e secondariamente progressiva con risultati incoraggianti. È stata quindi testata come terapia delle forme SM-RR nella formulazione orale. In uno studio verso placebo, si è osservato nelle forme RR una riduzione della severità e prevalenza delle ricadute, così come una riduzione delle lesioni attive alla RMN.

L'osservazione su 120 settimane ha confermato l'effetto favorevole di 3.5 mg/kg di farmaco somministrato per una settimana l'anno per due anni su disabilità, ricadute e attività di RMN.

Uno studio randomizzato di fase 2 in doppio cieco effettuato somministrando cladribina 3.5 mg/kg in aggiunta ad IFN β ha dimostrato una riduzione del *relapse rate* del 23% nei pazienti trattati con cladribina ed IFN β vs il 56% di ricadute osservate nei pazienti in trattamento con IFN β e placebo. Anche lo studio NMR dimostrava una riduzione di lesioni attive nel gruppo trattato con cladribina. In un altro *trial* effettuato su CIS veniva dimostrato un significativo posticipo della conversione a SM definita, in confronto alle CIS che avevano assunto placebo⁽³²⁻³⁵⁾.

Stante questi risultati, attenendosi ai criteri di McDonald del 2010, si dimostrava l'efficacia di cladribina nel contenimento della forma di malattia SM-RR. Veniva inizialmente dispensata in Russia e Australia, ma sospesa dopo poco. Nel contempo una metanalisi dello studio di fase III, così come lo studio CLARITY non confermavano l'aumentato rischio cancerogeno di cladribina. Nell'agosto 2017 l'EMA ne ha quindi approvato l'utilizzo per le forme SM-RR. La dose raccomandata cumulativa è di 3,5 mg/kg di peso corporeo in due anni, somministrata come un ciclo di trattamento di 1,75 mg/kg anno. Dopo il completamento dei due cicli, negli anni 3 e 4, non è necessario un ulteriore trattamento. Il profilo biologico

e i dati di efficacia sicuramente consentiranno un'adeguata collocazione di cladribina sia nella *escalation therapy* che nella *induction therapy*, considerata anche l'estrema semplicità di assunzione del farmaco.

Trapianto di cellule staminali ematopoietiche

Talvolta il paziente *non-responder* è così compromesso da essere sovrapponibile ad una forma maligna di SM. Ed allora tutti i farmaci fin qui elencati non hanno il tempo per esercitare un efficace controllo di malattia; fra questi forse l'alemtuzumab può essere indicato, ma ad oggi alcuni Centri, e fra questi per primi sicuramente il nostro, preferiscono sottoporre il paziente a profonda immunosoppressione seguita da trapianto di cellule staminali autologhe ematopoietiche. Il successo di tale intervento terapeutico non sembra unicamente correlato alla fase di potente immunocompromissione che permette di distruggere il sistema immunitario "malato".

Alcuni studi immunologici hanno evidenziato dopo l'AHSCT un marcato incremento dei linfociti CD4+ CD25+, cellule immunoregatorie, una riduzione degli autoanticorpi che suggerisce un effetto duraturo sulle cellule B, una persistente riduzione delle cellule CD4+ memoria, in favore di cellule CD4 *naïve*, queste ultime caratterizzate da un rinnovamento del repertorio recettoriale TCR. Tutte queste evidenze suggeriscono come il trapianto autologo possa essere in grado di modulare il

sistema immunitario, "resettando" la malattia ad un livello in cui normali sistemi di autoregolazione e tolleranza possano ancora funzionare e mantenere così, per un periodo di tempo di lunghezza variabile, sotto controllo l'autoimmunità.

A partire dal 1995 più di 600 pazienti affetti da SM sono stati trattati con intensa immunosoppressione seguita da AHSCT seguendo protocolli, almeno per quanto riguarda la tipologia di condizionamento, piuttosto differenti. Il primo passo della procedura consiste nel prelievo di cellule staminali: come fonte di tali cellule può essere utilizzato l'aspirato midollare prelevato dalla cresta iliaca anteriore o posteriore, raccogliendo da 1,5 a 5 x 10⁸ cellule midollari per Kg di peso corporeo. Le cellule staminali, in condizioni normali, circolano anche in bassissime concentrazioni nel sangue periferico; dopo la somministrazione di chemioterapia intensiva o di fattori di crescita, il loro numero aumenta notevolmente e quindi il sangue periferico è più comunemente utilizzato come fonte di progenitori midollari. Per la mobilitazione delle cellule staminali nel circolo viene generalmente utilizzata CY (1.5-4 g/mq in 1-2 giorni) seguita da somministrazione giornaliera di G-CSF (fattore stimolante le colonie di granulociti 5-12 mcg/kg/die). È stato anche proposto l'utilizzo dei soli fattori di crescita, ma tale approccio ha causato lo sviluppo di riesacerbazioni di malattia verosimilmente correlato al massivo rilascio di citochine.

Le cellule staminali vengono a questo punto raccolte mediante una o due sessioni di aferesi, fino al raggiungimento di una dose minima di 3×10^6 CD34+ per Kg di peso corporeo, numero che generalmente permette una rapida e duratura ricostituzione midollare.

Dopo circa 30-40 giorni dal prelievo di cellule staminali può avvenire l'intensa immunosoppressione, con lo scopo di eradicare tutti i cloni autoreattivi, seguita dalla reinfusione di cellule staminali. Nella ormai più che ventennale esperienza trapiantologica nella SM sono stati utilizzati svariati tipi di regime di condizionamento. Possiamo distinguere regimi ad alta, intermedia e bassa intensità. I regimi ad alta intensità sembrano essere correlati ad un più alto tasso di mortalità e per questo la maggior parte degli studi ha utilizzato regimi ad intensità intermedia (carmustina + etoposide + melphalan + citarabina). Al termine della fase di condizionamento le cellule staminali vengono scongelate e reinfuse.

Il *graft* può essere precedentemente manipolato selezionando le cellule CD34+ o tramite una deplezione *ex*

vivo delle cellule T al fine di ridurre al minimo il numero di cloni autoreattivi reinfusi. Tale azione può anche essere praticata in vivo mediante somministrazione di globulina anti-timociti (ATG, *Anti-Thymocyte Globulin*) alla dose di 5 mg/kg nei due giorni successivi alla reinfusione delle cellule. Terminata la procedura è necessaria una terapia antibiotica e antivirale profilattica e può rendersi altrettanto necessaria la trasfusione di emocomponenti. L'attecchimento si raggiunge in genere 12-20 gg dopo l'infusione di cellule staminali (Tab. 2).

I pazienti più attivi e più giovani rispondono particolarmente bene a questo regime di trattamento, recuperando la disabilità e rimanendo liberi da ricadute per lunghi periodi. Gli effetti collaterali, ma soprattutto la mortalità correlata al trapianto rappresentano l'anello debole della terapia che ne limitano grandemente il suo utilizzo nella pratica clinica. La maggiore esperienza in ambito trapiantologico, l'esclusione di regimi di condizionamento ad alta intensità e la migliore selezione dei pazienti ha permesso di passare da

un tasso di mortalità del 7.3% prima del 2000, all'1,3% del periodo 2001-2007. Nella casistica italiana la TRM è pari al 2,7%.

I più comuni effetti collaterali sperimentati dai pazienti sottoposti alla procedura sono febbre neutropenica, sepsi soprattutto a partenza dalle vie urinarie, mucositi e diarrea, riattivazione sia precoce, sia tardiva di *citomegalovirus* e *varicella zoster virus*; alcuni pazienti possono inoltre presentare transitori peggioramenti della sintomatologia neurologica, sostanzialmente correlati al rialzo della temperatura corporea^(36,37).

Alla luce di quanto esposto possiamo concludere che non più del 5% dei pazienti aggressivi *non-responders* a terapie di III linea si adattano a tale procedura. È tuttavia necessario dimostrare ancora con uno studio di fase 3 la superiorità del trapianto autologo rispetto alle terapie approvate attualmente a disposizione per le forme gravi di SM.

Abbiamo fin qui delineato le due condotte terapeutiche più frequentemente utilizzate nei pazienti affetti da SM-RR, focalizzando le due condizioni più frequentemente os-

INTENSITÀ	FARMACI USATI	DOSAGGI
Alta	TBI + CY	8-12 Gy e 120 mg/kg
	Busulfano + CY	16 mg/kg e 120 o 200 mg/kg
	Busulfano	16 mg/kg
Intermedia	Carmustina + etoposide + melphalan + citarabina	300 mg/m ² , 200 mg/m ² , 140 mg/m ² e 200 mg/m ²
	Carmustina + CY	300 mg/m ² e 150-200 mg/m ²
Bassa	CY + Alemtuzumab	200 mg/kg e 20 mg
	CY + ATG	200 mg/kg e 6 mg/kg

Tabella 2. Regimi di condizionamento. TBI Total Body Irradiation; ATG Anti-Thymocyte Globulin

servabili, sostanzialmente quella del paziente che non ci soddisfa e non è completamente soddisfatto del trattamento e del controllo di malattia ed il paziente che in maniera inaspettata ha una *bouffè* di attività di malattia altamente aggressiva. Entrambi sono pazienti *non-responders*, ma con due esigenze terapeutiche assai diverse. Abbiamo già detto che ogni paziente fa storia a sé, e quindi al di là degli algoritmi esiste il quotidiano, il previsto e l'imprevisto, il ragionamento e l'intuizione guidati da un solo pensiero: *time is brain*.

Terapia di combinazione

Un paziente che sta assumendo un farmaco di prima linea, completamente asintomatico, presenta una ricaduta midollare con evidenza di una lesione cervicale Gd+, non è biologicamente diverso da un paziente che presenta una lesione attiva periventricolare. Ma cosa facciamo in questo caso? Intanto spegniamo il focolaio con un bolo di steroidi, quantifichiamo l'esito neurologico e pensiamo alla strategia terapeutica.

Anche se ancora poco organizzata dal punto di vista di studi di confronto, un'interessante apertura gestionale potrebbe essere rappresentata dalla terapia di combinazione.

Diversi farmaci potrebbero essere associati per modulare diversi bersagli connessi con la patogenesi della SM: auspicabile l'associazione fra un farmaco ad azione anti-infiammatoria ed un altro ad azione neuroprotettiva o riparativa.

Dobbiamo però considerare altri

aspetti, il costo dei due farmaci ed una possibile maggiore tossicità di combinazione. Non dimentichiamo che lo studio SENTINEL in cui veniva somministrato NTZ per due anni consecutivi, in pazienti già in terapia con IFN β *i.m.* una volta la settimana, e che aveva prodotto una serie di risultati di efficacia, quali la riduzione del tasso di ricadute, di progressione della disabilità e di una serie di parametri di RM è stato chiuso a poco tempo dalla fine per il verificarsi di due casi di PML, ma altri studi hanno invece offerto dati interessanti⁽³⁸⁻⁴⁰⁾ (Tab. 3). Quindi cosa fare per questo paziente? Nell'ottica del prevenire una seconda linea è auspicabile. Abbiamo ormai una solida esperienza gestionale con fingolimod, ma abbiamo anche la disponibilità recente della cladribina. Sono due farmaci orali e hanno una buona *compliance*; per quel concerne gli eventi avversi del fingolimod li abbiamo ben descritti, la cladribina manca ancora di significativi dati *post-marketing*, avendo d'altra par-

te retaggio della prima fase di sperimentazione di una decina di anni fa, che diede, nonostante la sospensione del farmaco, un buon controllo di malattia ed eventi avversi non significativi. Personalmente ritengo che ad oggi sia cruciale identificare con certezza il paziente *non-responder*. La condotta terapeutica avviene di conseguenza. Nessun farmaco, se non il trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche, è in grado di spegnere la malattia, che si delinea per ricadute cliniche e strumentali (RMN). Queste ultime le cogliamo in finestre molto strette, pertanto potremmo continuare a trattare un paziente *non-responder* senza saperlo, a meno che non venga sottoposta a frequenti RMN. E quindi per assurdo, ma neanche tanto, se mi ritrovo un'attività radiologica di malattia in un paziente che sta per il resto bene, perché non continuare il farmaco in corso e monitorare il paziente con RMN trimestrale? Oppure effettuare un semplice *shift* orizzontale con un farmaco ancora di I linea⁽⁴¹⁻⁴⁴⁾?

STUDIO	FARMACI	TC	ESCALATION	INDUCTION
Combi Rx	IFN β + GA	Sì	NO	NO
CY+ IFN β	CY + IFN β	Sì	Sì	NO
MTX + IFN β	MTX + IFN β	NO	NO	Sì
CYCLIN	CY + IFN β	Sì	NO	Sì
MET+ IFN β	MET+ IFN β	NO	Sì	NO
AZA + IFN β	AZA + IFN β	NO	Sì	NO
MECOMBIN	IFN β + MP	Sì	NO	NO
NORMIMS	IFN β + MP	Sì	NO	NO
SENTINEL	NTZ + IFN β	NO	Sì	NO
GLANCE	NTZ + GA	NO	Sì	NO

Tabella 3. Studi di combinazione.

Conclusioni

Estremizzando, possiamo dire che tutti i pazienti SM-RR che stiamo trattando sono più o meno precocemente o gravemente *non-responders*, sia che venga effettuata una *escalation therapy* sia che si aggredisca la malattia con un farmaco ad attività *induction*.

Il paziente *non-responder* è un paziente che ci dice “attenzione”, nulla di più. E la nostra attenzione deve essere rivolta al controllo biologico e clinico di malattia con i farmaci attualmente a disposizione e con i futuri che fra breve potremo utilizzare. L'attenzione che dobbiamo prestare al paziente è comunque condizionata da variabili che ci derivano da studi epidemiologici e che dobbiamo tenere in attenta considerazione. Gli studi sui sintomi d'esordio di malattia sono numerosissimi e tutti concordi nel definire l'esordio polisintomatico come fattore prognostico negativo.

Considerando i tipi di esordio, quelli caratterizzati da sintomi motori, sfinterici e cerebellari si associano maggiormente ad un'evoluzione sfavorevole; al contrario, quelli sensitivi non sembrano avere un significato prognostico, mentre quelli visivi sembrano avere un effetto “protettivo”. La funzione cognitiva è un aspetto clinico che è stato riconosciuto come di rilevanza prognostica solo negli ultimi anni.

La durata del primo episodio clinico può fornire indicazioni: la rapida regressione dei sintomi è un fattore prognostico favorevole, mentre il recupero parziale rappresenta ovviamente un fattore prognostico negativo. In particolare, la presenza di una disabilità residua dopo il primo episodio di malattia è stata identificata come fattore più significativo nel predire l'evoluzione a SM-SP.

Non meno importante, e da considerare evidente nel contesto, è la partecipazione a studi clinici controllati per la registrazione di nuovi farmaci. Per questi, vengono generalmente inclusi pazienti con attività di malattia clinica e di RMN e di adeguato *wash-out* dal precedente trattamento, se non *naïve*. Si tratta pertanto anche di pazienti *non-responders*. È evidente che se lo sperimentatore include in un *trial* clinico un paziente attivo è perché ha ragionevoli aspettative dal farmaco in studio, e poi il paziente è strettamente seguito, monitorato laboristicamente, clinicamente e radiologicamente. Insomma ci sono buone ragioni per arruolarlo. Ma gli studi di fase 1 sono spesso *vs placebo*? E allora è etico includere pazienti a rischio di disabilità cinica in un protocollo che prevede soltanto lo stretto monitoraggio. Direi sostanzialmente no, a meno che non si tratti di un paziente in cui abbiamo ad esempio osservato una ripresa di malattia solo allo stu-

dio di RMN senza alcuna modificazione dell'EDSS, avendo ben chiaro il disegno dello studio e le condizioni di *drop-out*.

Il paziente *non-responder*, di fatto, è importante per tante ragioni, per sé, per il diritto di controllare una malattia di base aggressiva, per il clinico che deve gestire una situazione biologica e clinica articolata e per gli studi di registrazione ed accademici che devono essere anche validati su pazienti “aggressivi”. Quanti farmaci in *post-marketing* hanno dimostrato minore impatto biologico rispetto agli studi di registrazione e questo generalmente per un *bias* di arruolamento.

Il paziente *non-responder* è da considerare in ogni momento della sua gestione come il paziente evidentemente più articolato e delicato. È un paziente da aggredire con rassicurazione, con cui stringere un patto di sinergia operativa, da anticipare prima che sia lui a dirci “sto male”.

Ciò significa che questa tipologia di pazienti deve essere centralizzata. Pur riconoscendo la libertà di cura e di secondi pareri, è fondamentale per precedere gli eventi che un paziente di questo tipo sia gestito dal curante che si “aspetta” il problema e meglio lo sa gestire.

Si tratta appunto di alleanza terapeutica medico-paziente, che presuppone un'empatia e una presa in carico continua e totale.

Bibliografia

1. Kuhlmann T, Ludwin S, Prat A, et al. An updated histological classification system for multiple sclerosis lesions. *Acta Neuropathol.* 2017;133(1):13-24.
2. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2001;50(1):121-7.
3. Wolinsky JS, Montalban X, Hauser SL. Evaluation of no evidence of progression or active disease (NEPAD) in patients with primary progressive multiple sclerosis in the ORATORIO trial. *Ann Neurol.* 2018 Aug 29. doi: 10.1002/ana.25313.
4. Río J, Nos C, Tintoré M, et al. Defining the response to interferon-beta in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Ann Neurol.* 2006;59(2):344-52.
5. Freedman MS, Patry DG, Grand'Maison F, et al; Canadian MS Working Group. Treatment optimization in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci.* 2004;31(2):157-68.
6. Miller DH, Grossman RI, Reingold SC, McFarland HF. The role of magnetic resonance technique in understanding and managing multiple sclerosis. *Brain.* 1998;121(Pt 1):3-24.
7. Filippi M, Rocca MA. MR imaging of multiple sclerosis. *Radiology.* 2011;259(3):659-81.
8. Berger T, Adamczyk-Sowa M, Csépanyi T, et al. Management of multiple sclerosis patients in central European countries: current needs and potential solutions. *Ther Adv Neurol Disord.* 2018 Feb 22;11:1756286418759189.
9. Gajofatto A, Bacchetti P, Grimes B, et al. Switching first-line disease modifying therapy after failure: impact on the course of relapsing remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2009;15(1):50-8.
10. Sartori A, Carle D, Freedman MS. Teriflunomide: a novel oral treatment for relapsing multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15(7):1019-27.
11. Vermersch P, Czlonskowska A, Grimaldi LM, et al; TENERE Trial Group. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomized, controlled phase 3 trial. *Mult Scler.* 2014;20(6):705-16.
12. Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al; DE-FINE Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2012;367(12):1098-107.
13. Ermis U, Weis J, Schulz JBN. PML in a patient treated with fumaric acid. *N Engl J Med.* 2013;368(17):1657-8.
14. Uccelli A, Ginocchio F, Mancardi GL et al. Primary varicella zoster infection associated with fingolimod treatment. *Neurology* 2011; 76:1023-24
15. Khatri B, Barkhof F, Comi G et al; TRANSFORMS Study Group. Comparison of fingolimod with interferon beta-1 a in relapsing remitting multiple sclerosis: a randomized extension of the TRASFORMS study. *Lancet Neurol* 2011;10(6):520-9.
16. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al; FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010; 362(5):387-401.
17. Laroni A, Brogi D, Brescia Morra V, et al. Safety and tolerability of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results of an open-label clinical trial in Italy. *Neurol Sci.* 2017;38(1):53-59.
18. Gorelik L, Lerner M, Bixler S, et al. Anti-JC virus antibodies: implications for PML risk stratification. *Ann Neurol.* 2010;68(3):295-303.
19. Bates D, Bartholomé E. Treatment effect of natalizumab on relapse outcomes in multiple sclerosis patients despite ongoing MRI activity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83(1):55-60.
20. Kappos L, Bates D, Edan G, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendation for patient election and monitoring. *Lancet Neurol.* 2011;10(8):745-58.
21. Leocani L, Rovaris M, Boneschi FM, et al. Multimodal evoked potentials to assess the evolution of multiple sclerosis: a longitudinal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(9):1030-5.
22. Bhan A, Jacobsen C, Myhr KM, et al. Neurofilaments and 10-year follow-up in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2018;24(10):1301-1307.
23. Prosperini L, Gianni C, Leonardi L, et al. Escalation to natalizumab or switching among immunomodulators in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2012;18(1): 64-71.
24. Magaña SM, Keegan BM, Weinschenker BG, et al. Beneficial plasma exchange response in central nervous system inflammatory demyelination. *Arch Neurol.* 2011;68(7):870-8.
25. Hauser SL, Comi G, Hartung HP, et al. Efficacy and safety of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis - results of the interferon-beta-1a-controlled, double-blind, Phase III OPERA I and II studies. *ECTRIMS Online Library.* Hauser S. Oct 9, 2015; 116634.
26. Traboulsee A, Arnold D, Bar-Or A, Comi G, Hartung H-P, Kappos L, et al. Ocrelizumab No Evidence of Disease Activity (NEDA) Status at 96 Weeks in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis: Analysis of the Phase III Double-Blind, Double-Dummy, Interferon beta-1a-Controlled OPERA I and OPERA II Studies (PL02.004). *Neurology* Apr 2016, 86 (16 Supplement) PL02.004.
27. Montalban X, Hemmer B, Rammohan K, et al. Efficacy and Safety of Ocrelizumab in Primary Progressive Multiple Sclerosis: Results of the Phase III Double-Blind, Placebo-Controlled ORATORIO Study (S49.001). *Neurology* Apr 2016, 86 (16 Supplement) S49.001.
28. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al; CARE-MS II investigators. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2012;380(9856):1829-39.
29. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al; CARE-MS I investigators. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2012;380(9856):1819-28.
30. Gladstone DE, Peyster R, Baron E, et al. High-dose cyclophosphamide for moderate to severe refractory multiple sclerosis: 2-year follow-up (investigational new drug No. 65863). *Am J Ther.* 2011;18(1):23-30.
31. Patti F, Amato MP, Filippi M, et al. A double blind, placebo-controlled, phase II, add-on study of cyclophosphamide (CTX) for 24 months in patients affected by multiple sclerosis on a background therapy with interferon-beta study denomination: CY-CLIN. *J Neurol Sci.* 2004;223(1):69-71.
32. Sipe JC, Romine JS, Koziol JA, et al. Cladribine in treatment of chronic progressive multiple sclerosis. *Lancet.* 1994; 344(8914):9-13.
33. Cook S, Vermersch P, Comi G, et al; CLARITY Study Group. Safety and tolerability of cladribine tablets in multiple sclerosis: the CLARITY (CLAdRiBine Tablets treating multiple sclerosis orally) study. *Mult Scler.* 2011;17(5):578-93.
34. Montalban X, Cohen B, Leist T, et al. Efficacy of Cladribine Tablets as Add-On to IFN-beta Therapy in Patients with Active Relapsing MS: Final Results from the Phase II ONWARD Study (P3.029). *Neurology* Apr 2016, 86 (16 Supplement) P3.029.

35. Leist TP, Comi G, Cree BA, et al; oral cladribine for early MS (ORACLE MS) Study Group. Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Neurol.* 2014;13(3):257-67.
36. Mancardi GL, Sormani MP, Di Gioia M, et al; Italian BMT Study Group. Autologous haematopoietic stem cell transplantation with an intermediate intensity conditioning regimen in multiple sclerosis: the Italian multi-centre experience. *Mult Scler.* 2012;18(6):835-42.
37. Burt RK, Loh Y, Cohen B, et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem cell transplantation in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase I/II study. *Lancet Neurol.* 2009;8(3):244-53.
38. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, et al; SENTINEL Investigators. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Eng J Med.* 2006;354(9):911-23.
39. Patti F, Cataldi ML, Nicoletti F, et al. Combination of cyclophosphamide and interferon-beta halts progression in patients with rapidly transitional multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;71(3):404-7.
40. Pulicken M, Bash CN, Costello K et al. Optimization of the safety and efficacy of interferon beta 1b and azathioprine combination therapy in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2005;11(2):169-74.
41. Sorensen PS. The gap between effect of drugs and effectiveness of treatments. *J Neurol Sci.* 2007;259(1-2):128-32.
42. Bergamaschi R, Quaglini S, Tavazzi E, et al. Immunomodulatory therapies delay disease progression in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2016;22(13):1732-1740.
43. Sørensen PS. Balancing the benefits and risks of disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2011;311 Suppl 1:S29-34.
44. Mikol DD, Barkhof F, Chang P, et al; REGARD study group. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multi-centre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol.* 2008;7(10):903-14.

Segreteria Organizzativa



MediMay Communication Srl
Via G. Antonelli, 47
00197 Roma
e-mail: info@medimay.it

Provider



MAPY Consulenza & Servizi Sas
Viale G. Matteotti, 1 – 50121 Firenze
e-mail: info@mapyformazione.it
Tel. 055 2342566, Fax 055 4641420

Con il supporto non condizionante di

