

Medicina di precisione nella sclerosi multipla: un futuro non troppo lontano

Filippo Martinelli Boneschi

Università di Milano, UO di Neurologia e Centro Sclerosi Multipla,
Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

Attualmente sono disponibili 12 farmaci nella forma recidivante-remittente di sclerosi multipla (SM-RR), 1 anticorpo monoclonale anti-CD20 nella forma primariamente progressiva (SM-PP) e presto sarà disponibile un farmaco per la forma secondariamente progressiva (SM-SP) attiva, il siponimod, in grado di sequestrare i linfociti ed impedire che entrino nel sistema nervoso centrale.

Questi farmaci hanno meccanismi d'azione e vie di somministrazione diverse fra loro: farmaci iniettivi (1 farmaco intra-muscolare, IFN β -1a, e 4 farmaci sottocutanei, IFN β -1a, IFN β -1a peghilato, IFN β -1b, e glatiramer acetato), 4 farmaci orali (cladribina, dimetilfumarato, fingolimod e teriflunomide) e 3 farmaci infusionali (anticorpi monoclonali alemtuzumab, natalizumab ed ocrelizumab).

Inoltre la Sclerosi Multipla (SM) è una malattia molto eterogenea e variabile da soggetto a soggetto, con forme a decorso lieve, trattabili an-

che con farmaci a minore efficacia, e forme a decorso più aggressivo che necessitano invece di un intervento terapeutico precoce e più efficace.

È importante, dunque, che un neurologo che si occupa di SM si interroghi e si prepari a prescrivere il farmaco giusto, al paziente giusto, nel dosaggio appropriato, seguendo quella che viene chiamata medicina di precisione, ovvero l'adattamento della terapia alle caratteristiche individuali del soggetto, ai suoi bisogni ed alle sue preferenze nelle diverse fasi cliniche della malattia, che comprendono la prevenzione, la diagnosi, il trattamento ed il *follow-up* (<http://www.fda.gov>).

Secondo un recente lavoro ⁽¹⁾, vi sono 3 *steps* fondamentali nell'applicazione della medicina di precisione nella gestione del paziente con SM:

- definizione della prognosi del paziente;
- iniziale decisione terapeutica condivisa con il paziente e basata sul rapporto costo/beneficio e sulle preferenze del soggetto;

- valutazione della risposta terapeutica al farmaco ed eventuale cambio di terapia.

Prognosi

La caratterizzazione del paziente dal punto di vista prognostico è fondamentale, in quanto permette di raggruppare gli individui con SM in categorie sulla base delle caratteristiche demografiche, dell'esposizione a fattori di rischio ambientali, di misure di Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) e di biomarcatori corporei.

Fra i fattori demografici in grado di influenzare la prognosi ci sono l'età di esordio della malattia, il sesso e l'etnia di appartenenza.

Infatti, individui con esordio di malattia in età precoce raggiungono livelli di disabilità ad una età assoluta più giovane, anche se gli intervalli fra l'esordio della patologia ed il tempo di disabilità sono in media più lunghi rispetto alle forme ad esordio tardivo. Gli uomini hanno una progressione più rapida delle

donne, così come gli afro-americani, gli ispanici e i nord-africani rispetto ai soggetti di razza caucasica. Fra i fattori ambientali, ricordiamo che bassi livelli di vitamina D 25-OH nel siero ed un basso introito di vitamina D aumentano il rischio di sviluppare la sclerosi multipla ⁽²⁾ e si associano ad una frequenza più elevata di ricadute cliniche ⁽³⁾, mentre l'esposizione al fumo di sigaretta causa una maggiore disabilità secondo la scala EDSS e una più severa atrofia cerebrale, ma anche comorbidità come la presenza di disturbi d'ansia e del tono dell'umore, l'ipertensione, la dislipidemia e l'emicrania si accompagnano ad una prognosi peggiore di malattia. In generale, un maggior numero di patologie in comorbidità aumenta significativamente il rischio di avere ricadute cliniche ⁽⁴⁾ e la rapidità di progressione di malattia ⁽⁵⁾.

Fra i fattori legati alla malattia, ricordiamo la frequenza di ricadute nei primi 2 anni di malattia e l'intervallo fra la prima e la seconda ricaduta, come dimostrato da un ampio studio prognostico che ha analizzato dati relativi a 28.000 anni/uomo di *follow-up*: secondo questo studio, i pazienti con > 3 ricadute nei primi 2 anni di malattia raggiungevano una disabilità secondo EDSS di 6.0 in media 7.6 anni prima di quanti avevano avuto solo 1 ricaduta nei primi 2 anni ⁽⁶⁾.

Un altro studio del *network* MSBase, che ha studiato 2.466 soggetti con SM per almeno 10 anni, ha mostrato che il numero di ricadute (soprattutto se nel corso di una terapia) è in grado di predire la severità di disabilità secondo la scala EDSS ad un *follow-up* di 10 anni ⁽⁷⁾.

Per quanto riguarda i parametri di RMN dell'encefalo, numerosi studi

hanno confermato che un elevato numero di lesioni in T2 a livello encefalico sia associato ad un più elevato rischio di convertire dalla sindrome clinicamente isolata (CIS) alla forma SM clinicamente definita ⁽⁸⁾, ma anche di predire il punteggio di disabilità secondo EDSS dopo 10 anni, 14 anni ⁽⁹⁾ e 20 anni ⁽⁸⁾.

È da considerare anche la sede delle lesioni, essendo le lesioni cerebellari e del tronco dell'encefalo associate ad un maggiore rischio di disabilità a lungo termine. È da ricordare anche il ruolo dell'atrofia cerebrale come predittore di prognosi a lungo termine, anche se la metodica è ancora poco implementata nella pratica clinica a causa di problematiche tecniche.

Altro capitolo di interesse è rappresentato dai biomarcatori nel sangue e nel liquor. Quelli con maggiore applicazione in ambito clinico sono la presenza di bande oligoclonali nel liquor, che oltre ad influenzare il rischio di conversione da sindrome radiologicamente isolata (RIS) a CIS e da CIS a SM è anche usato come predittore di accumulo di disabilità nelle forme CIS ⁽¹⁰⁾. Infatti, in un lavoro su una coorte di 1.058 soggetti con diagnosi di CIS reclutati fra il 1995 ed il 2013 presso l'Università di Barcellona, sono stati sviluppati dei modelli di prognosi di conversione a forma di sclerosi multipla clinicamente definita e di raggiungimento di un punteggio di disabilità EDSS di 3.0, e la presenza di bande oligoclonali specifiche nel liquor aumentava il rischio di 1.3 e 2 volte nei suddetti modelli prognostici.

Vi sono anche degli studi che supportano il ruolo delle bande oligoclonali IgM sia per quanto concerne l'attività di malattia, sia per il rischio di sviluppare la leucoencefalopatia

multifocale progressiva (PML) in corso di terapia con natalizumab. Un capitolo emergente è rappresentato dal dosaggio delle catene leggere dei neurofilamenti (NfL), che sono tipicamente rilasciate nel sangue e nel liquor come conseguenza di un danno del citoscheletro presente a livello assonale. I livelli di NfL nel liquor sono predittivi di conversione a SM delle forme RIS e CIS, e recentemente lo sviluppo di una piattaforma dotata di elevata sensibilità per la misurazione di molecole basata sulla tecnologia *Single molecule array* (Simoa™) ha permesso di misurare in maniera affidabile i livelli di neurofilamenti a catena leggera anche nel siero. Secondo uno studio eseguito su 237 pazienti con forma recidivante di malattia, ogni incremento di 10 pg/ml di NfL nel siero era associato ad un incremento del 29% del rischio di avere una ricaduta nei 2 anni successivi ⁽¹¹⁾.

Altri biomarcatori derivano invece dallo studio del nervo ottico con la tomografia a coerenza ottica (OCT, *Optical Coherent Tomography*): uno spessore dello strato di fibre nervose retiniche < 88 micron nei pazienti con storia di neurite ottica è risultato associato ad un rischio doppio di progressione di disabilità dopo il primo e fino al terzo anno di *follow-up* ⁽¹²⁾. Nella figura 1 sono riassunti i fattori predittivi di una prognosi negativa in corso di SM ⁽¹⁾.

Scelta del farmaco

Una volta definita la prognosi del paziente, si può procedere alla scelta del farmaco migliore: in caso di assenza di segni prognostici sfavorevoli, ci si può orientare verso i farmaci iniettabili od orali a media efficacia (teriflunomide, dimetilfarmato), tenendo in considerazione

nella scelta fattori individuali legati al paziente quali la pianificazione di una gravidanza (in tal caso, interferone, IFN, o glatiramer acetato, GA) o la paura degli aghi (in tal caso, teriflunomide, TRF, o dimetilfumarato, DMF) o la necessità di monitoraggio (in tal caso, GA); in caso, invece, di presenza di segni prognostici sfavorevoli, ci si può orientare verso la scelta degli anticorpi monoclonali o dei farmaci orali ad elevata efficacia (fingolimod, FNG, o cladribina, CLA).

Un altro elemento importante è scegliere un approccio di *escalation*, nel quale i farmaci più sicuri sono usati inizialmente e quelli a più alta efficacia solo in caso di fallimento terapeutico dei primi, o un approccio di induzione (*induction*), dove invece si prediligono farmaci in grado di indurre dei cambiamenti del sistema immunitario a lungo termine quali CLA o alemtuzumab (ALM). In tale

sceita, sarà molto importante conoscere l'esito di uno studio, chiamato TREAT-MS (*T*Raditional *v*ersus *E*arly *A*ggressive *T*herapy for *M*ultiple *S*clerosis)(<http://braininjuryoutcomes.com/studies/treat-ms>), finanziato dal *Patient-Centered Outcomes Research Institute* (PCORI), che vuole comprendere se siano più efficaci e sicuri nel lungo termine trattamenti precoci a bassa efficacia o ad elevata efficacia⁽¹³⁾. In questo studio, i soggetti con SM saranno divisi in 2 gruppi, ad alto e basso rischio, in relazione ai fattori di rischio per disabilità a lungo termine. All'interno di ciascun gruppo, i soggetti saranno randomizzati 1:1 ad una terapia a più elevata efficacia (ad esempio, farmaci infusionali) verso una terapia tradizionale di prima linea (farmaci iniettivi ed orali).

Viene confermata, invece, e supportata dalle recenti linee-guida sviluppate in America ed Europa^(14,15),

l'importanza di iniziare una terapia il più precocemente possibile. Come già detto, il modello di scelta di un farmaco viene sempre più condiviso con la persona affetta dalla patologia. Ci sono preferenze espresse dal paziente: ad esempio, in un recente studio le persone con SM hanno ritenuto che la frequenza di dosaggio e l'efficacia terapeutica nel rallentare la progressione di disabilità siano i due elementi più importanti nella scelta di un farmaco⁽¹⁶⁾.

Le comorbidità sono altrettanto importanti nella scelta di un farmaco: IFN può peggiorare un quadro depressivo ed indurre patologie autoimmuni tiroidee, come anche ALM, mentre nei soggetti con comorbidità vascolari, sia FNG che TRF sono controindicati perché in grado di aumentare la pressione arteriosa. Anche i fattori di rischio ambientali possono influenzare la scelta della terapia: alcuni studi⁽¹⁷⁾



Figura 1. Fattori predittivi di una prognosi sfavorevole nella sclerosi multipla. Sono elencati i fattori demografici, ambientali e clinici, le osservazioni all'imaging di RM e i biomarcatori associati a una prognosi sfavorevole nella SM.

hanno evidenziato che il fumo di sigaretta determina una maggiore probabilità di sviluppare anticorpi neutralizzanti contro IFN e natalizumab (NTZ).

Un altro elemento di estremo rilievo è l'età in cui interrompere il farmaco, in considerazione del fatto che il profilo rischio/beneficio si sposta verso un maggiore rischio con l'età in ragione dell'aumento di rischio di eventi avversi quali le infezioni e della riduzione degli eventi

infiammatori. È in corso uno studio (DISCOMS, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03073603>) per determinare le conseguenze dell'interruzione di un farmaco in soggetti con forma SM-RR con età superiore a 55 anni che non abbiano avuto nuove ricadute né nuove lesioni alla RMN nei 5 anni precedenti in corso di terapia.

Nella scelta del farmaco è importante discutere il profilo di rischio di ciascun farmaco, spiegando in

dettaglio l'eventualità di avere eventi avversi severi. Anche l'aspetto di passaggio da un farmaco ad un altro deve essere gestito in maniera accurata in considerazione del rischio di eventi avversi e, al tempo stesso, della possibilità di una riattivazione dell'attività infiammatoria che è tipica nei passaggi da farmaci ad alta efficacia a quelli a bassa efficacia (ad esempio, da NTZ verso altra terapia). Nella figura 2 è suggerito un algoritmo di scelta terapeutica ⁽¹⁾.

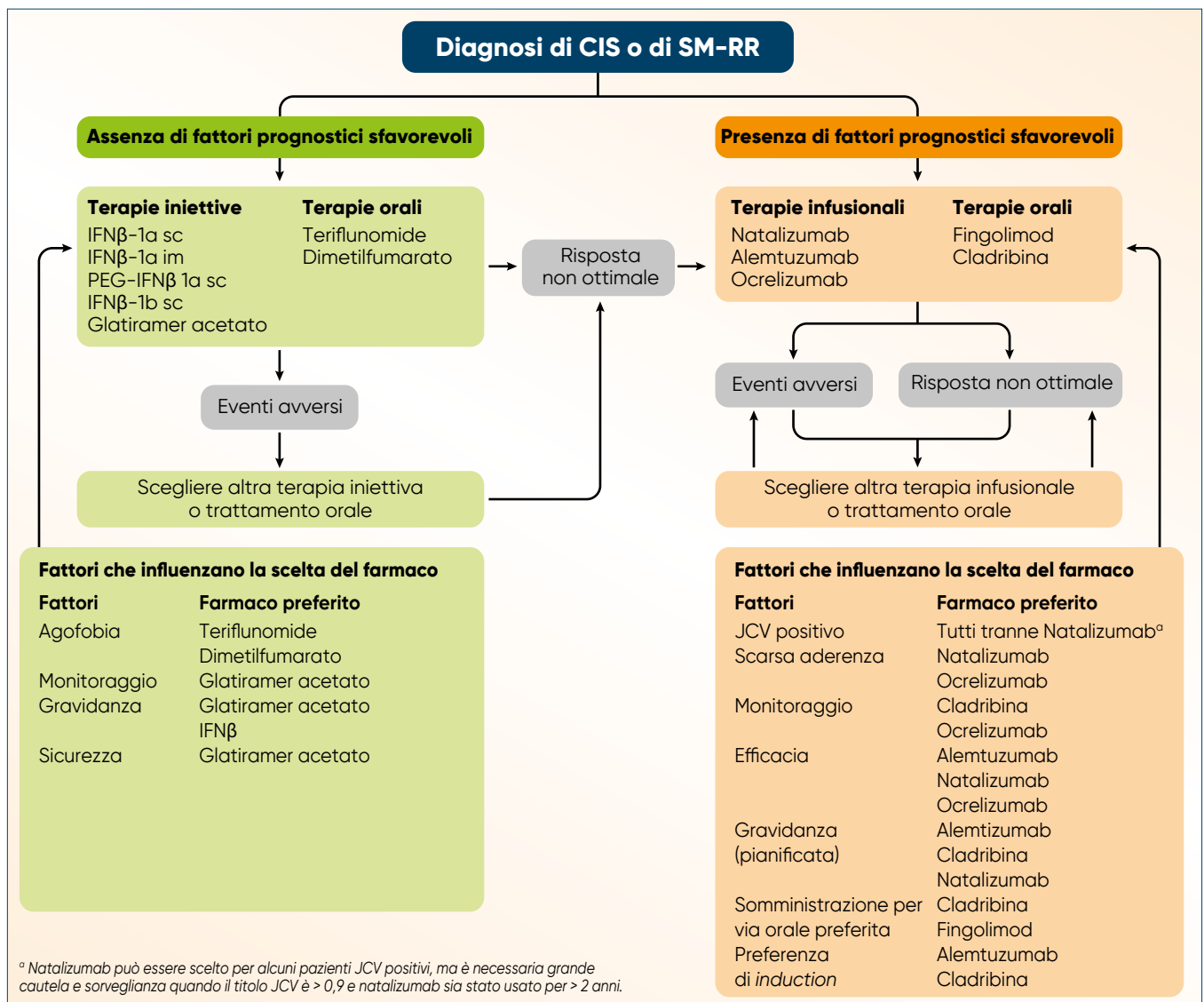


Figura 2. Algoritmo di trattamento per la terapia personalizzata della SM-RR. Questo algoritmo può essere utilizzato per l'assistenza ai pazienti con CIS o SM-RR. I pazienti vengono valutati subito dopo la diagnosi in relazione ai fattori prognostici di base, quindi vengono presi in considerazione i fattori per personalizzare la terapia per la scelta di un farmaco specifico. In caso di eventi avversi o di risposta non ottimale al farmaco selezionato, i pazienti devono essere indirizzati a un altro farmaco DMT. I fattori elencati per la personalizzazione della terapia sono di carattere dimostrativo e ne potrebbero essere inseriti altri. Tali algoritmi devono ancora essere convalidati in relazione a parametri di outcome di lungo termine.

Monitoraggio della risposta alla terapia

Il terzo elemento nell'applicazione della medicina di precisione nella gestione del paziente con SM è il monitoraggio della risposta alla terapia e la scelta delle misure di *outcomes* da usare. Ci sono, infatti, misure tradizionali quali la frequenza di ricadute, che viene aggiustata per il *follow-up* ed annualizzata (tasso annualizzato di ricadute – *Annualized Relapse Rate*, ARR) ed il numero di nuove lesioni in T2 e di lesioni in T1 captanti gadolinio (Gd+) alla RMN. Un elevato ARR e lo sviluppo di nuove lesioni in T2 e captanti gadolinio si associa ad un più elevato rischio di disabilità in pazienti SM trattati con IFN⁽¹⁸⁾.

Più recentemente, si è cercato di sviluppare misure composite che racchiudessero diversi parametri in un unico *outcome*.

La prima misura composita è stata il RIO *score*, calcolato dopo 1 anno di terapia e determinato dalla somma della comparsa di nuove ricadute (1 punto), della progressione di disabilità (1 punto) e dello sviluppo di almeno 3 nuove lesioni alla RMN (1 punto) nel rischio di progressione di disabilità confermata a 3 mesi ai 3 anni di *follow-up* in una coorte di pazienti in terapia con IFN⁽¹⁹⁾.

Il RIO *score* è stato poi modificato sulla base dei dati del *trial* PRISMS: 1 punto in caso di sviluppo di alme-

no 5 nuove lesioni alla RMN e fino a 2 punti in caso di ricadute cliniche al termine di 1 anno di terapia con IFN.

Soggetti con un punteggio di 2 o 3 dopo 1 anno di IFN avevano un rischio di 4.6 volte superiore di avere una progressione di disabilità a 3 anni⁽²⁰⁾. La validità del RIO *score* sulla progressione di disabilità è stata confermata anche in periodi di *follow-up* più lunghi fino a 12 anni in pazienti in terapia con IFN⁽²¹⁾. Un altro *score* composito è il NEDA-3 (*No Evidence of Disease Activity*), ovvero una assenza di ricadute cliniche, di nuove lesioni in T2 o T1 Gd+ e di progressione di disabilità sostenuta nel tempo. Si è anche formulata la possibilità di introdurre un NEDA-4, aggiungendo anche l'assenza di atrofia cerebrale, definita come la perdita di meno dello 0.4% all'anno del volume cerebrale. L'utilizzo del NEDA come misura predittiva di progressione di disabilità deve essere ancora validato, anche se uno studio *real-world*, CLIMB, ha mostrato che il punteggio NEDA a 2 anni aveva un elevato potere predittivo positivo (78.3%) sulla mancanza di progressione di disabilità a 7 anni⁽²²⁾.

In generale, una misura di *outcome* composita ideale per un monitoraggio a breve termine e per permettere uno *shift* terapeutico dovrebbe essere facilmente accessibile in un

set clinico, avere una buona riproducibilità fra esaminatori ed un elevato potere predittivo positivo sulla disabilità a medio e lungo termine. Sicuramente ci sono interessanti dati sul possibile uso di biomarcatori quali i livelli di neurofilamenti nel siero (non è praticabile una ripetizione di dosaggio dell'NfL nel liquor dei soggetti affetti) e la quantificazione dell'atrofia a livello della retina misurato con l'OCT nella misurazione della risposta alla terapia nel lungo termine. A tale riguardo, l'analisi di 589 soggetti arruolati in 3 studi di fase 3 ha mostrato che i livelli nel siero di NfL erano associati non solo alla severità e progressione di malattia, ma anche al rischio di sospensione della terapia⁽²³⁾.

In conclusione, in uno scenario di costante incremento di scelta farmacologica e di eterogeneità di prognosi di malattia, il passaggio da una medicina che preveda una terapia uguale per tutti ad algoritmi terapeutici che tengano conto delle caratteristiche di ciascun individuo sarà necessario. In tale fase di transizione sarà importante acquisire dati più solidi sulla validità dei fattori prognostici, sulla validità delle misure di *outcome* e sui possibili biomarcatori da utilizzare, ritenendo il livello dei neurofilamenti nel siero, i parametri di RMN e l'OCT come biomarcatori particolarmente promettenti ■

Bibliografia

1. Rotstein D, Montalban X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(5):287-300.
2. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology*. 2004;62(1):60-5.
3. Simpson S Jr, Taylor B, Blizzard L, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D is associated with lower relapse risk in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010;68(2):193-203.
4. 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):2455-61.
5. Zhang T, Tremlett H, Zhu F, et al; CIHR Team in the Epidemiology and Impact of Comorbidity on Multiple Sclerosis (ECoMS). Effects of physical comorbidities on disability progression in multiple sclerosis. *Neurology*. 2018;90(5):e419-e427.

6. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain*. 2010;133(Pt 7):1914-29.
7. Jokubaitis VG, Spelman T, Kalincik T, et al; MSBase Study Group. Predictors of long-term disability accrual in relapse-onset multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2016;80(1):89-100.
8. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain*. 2008;131(Pt 3):808-17.
9. Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI, et al. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2002;346(3):158-64.
10. Tintore M, Rovira À, Río J, et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain*. 2015;138(Pt 7):1863-74.
11. Yaldizli, Ö. Value of serum neurofilament light chain levels as a biomarker of suboptimal treatment response in MS clinical practice. *ECTRIMS Online Library*. 10/12/18; 232015; 262.
12. Martinez-Lapiscina EH, Arnow S, Wilson JA, et al; IMSVISUAL consortium. Retinal thickness measured with optical coherence tomography and risk of disability worsening in multiple sclerosis: a cohort study. *Lancet Neurol*. 2016;15(6):574-84.
13. Patient-Centered Outcomes Research Institute. Examining whether early aggressive therapy can prevent or delay disability in people with multiple sclerosis: the TREAT-MS Study.
14. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al. ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018;24(2):96-120.
15. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, et al. Comprehensive systematic review 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):789-800.
16. Poulos C, Kinter E, Yang JC, et al. A discrete-choice experiment to determine patient preferences for injectable multiple sclerosis treatments in Germany. *Ther Adv Neurol Disord*. 2016;9(2):95-104.
17. Hedström AK, Alfredsson L, Lundkvist Ryner M, et al. Smokers run increased risk of developing anti-natalizumab antibodies. *Mult Scler*. 2014;20(8):1081-5.
18. Bermel RA, You X, Foulds P, et al. Predictors of long-term outcome in multiple sclerosis patients treated with interferon β. *Ann Neurol*. 2013;73(1):95-103.
19. Río J, Rovira A, Tintoré M, et al. Relationship between MRI lesion activity and response to IFN-β in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2008;14(4):479-84.
20. Sormani MP, Río J, Tintoré M, et al. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013;19(5):605-12.
21. Río J, Rovira À, Tintoré M, et al. Disability progression markers over 6-12 years in interferon-β-treated multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2018;24(3):322-30.
22. Rotstein DL, Healy BC, Malik MT, et al. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. *JAMA Neurol*. 2015;72(2):152-8.
23. Kuhle J, Kropshofer H, Haering DA, et al. Blood neurofilament light chain as a biomarker of MS disease activity and treatment response. *Neurology*. 2019;92(10):e1007-e1015.



SITO WEB
Informazioni, materiali, esperienze e consigli utili a supporto della terapia e della qualità della vita.



TEAM
Infermieri qualificati disponibili 6 giorni a settimana al Numero Verde 800 44 44 22 (lun-sab; 8.00-20.00)



APP
Personalizzata in base al regime di trattamento di ogni paziente, con promemoria per la terapia e gli appuntamenti, video informativi e materiali utili.



PROGRAMMA
Un supporto a 360°, personalizzato e multicanale, al fianco dei pazienti in trattamento con MAVENCLAD®.

Da sempre
ti siamo vicini.
Ora, ancora di più.

adveva
PER LE PERSONE A CUI È STATO PRESCRITTO REBIF®

Dall'esperienza maturata con il servizio Rebinfo nasce **adveva**®, il nuovo programma di supporto personalizzato e multicanale di Merck dedicato ai pazienti in trattamento con Rebif®: un aiuto concreto per l'aderenza al trattamento e le sfide quotidiane.

Al fianco del paziente e del centro SM.



IT/NOV/0719/0002 - 08/07/2019