

# Le nuove sfide nella gestione terapeutica della sclerosi multipla: il bilanciamento tra efficacia e sicurezza

**Ilaria Cerillo**

Neurologo libero professionista, Napoli

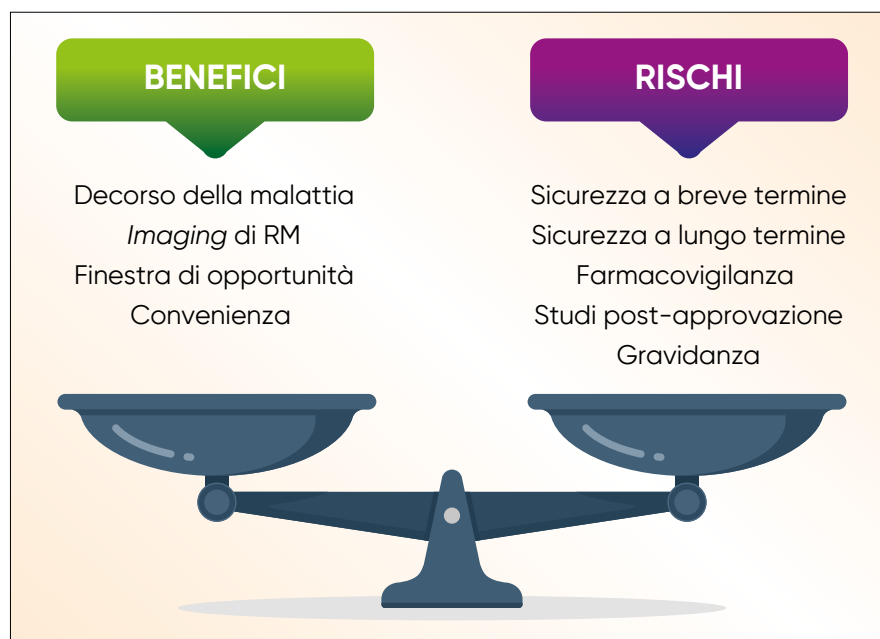
Lo scenario clinico-terapeutico della sclerosi multipla (SM) è stato caratterizzato, di recente, da una vera e propria rivoluzione con la nuova revisione dei criteri diagnostici di McDonald <sup>(1)</sup>, l'introduzione per la prima volta, di linee guida di trattamento farmacologico (linee guidaECTRIMS/EAN) e l'ingresso, nel panorama terapeutico dell'ultimo decennio, di numerosi nuovi farmaci che, in modo variabile ma significativamente rilevante, si sono dimostrati in grado di modificare il decorso della malattia (*Disease-Modifying Therapies - DMTs*).

In un contesto in cui il neurologo del Centro SM si ritrova a dover gestire terapie molto efficaci, ma con profili di sicurezza complessi e non del tutto noti, si rende necessario attuare strategie di bilanciamento rischio/beneficio e individuare parametri clinici e paraclinici adeguati in grado di indirizzare scelte terapeutiche appropriate (Fig. 1).

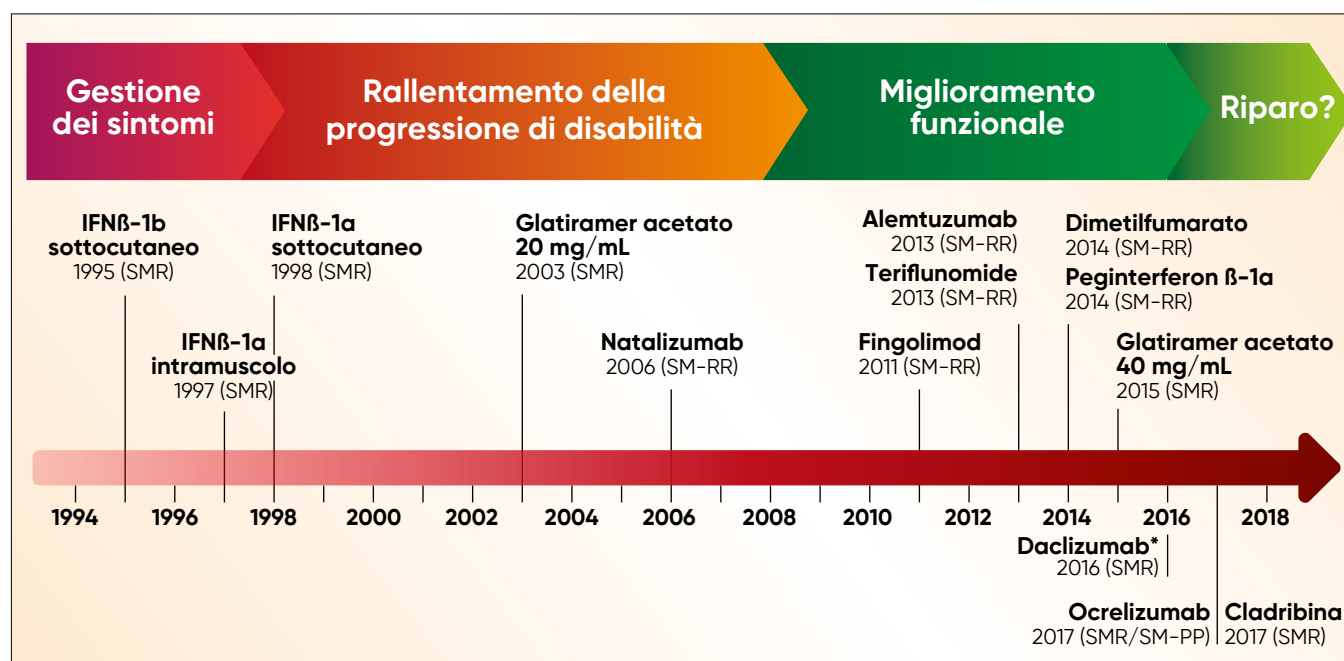
L'arsenale di farmaci a disposizio-

ne per il trattamento della SM comprende una varietà di sostanze con diversi meccanismi d'azione: esse includono terapie che hanno come bersaglio molecolare le cellule B, T o le citochine, o che influenzano l'adesione, la chemiotassi, la migrazio-

ne e/o attivazione e proliferazione delle cellule immunitarie. Oltre ai progressi in termini di efficacia e selettività, ora è disponibile un certo numero di modalità di somministrazione (orale, sottocutanea, intramuscolare, endovenosa) con



**Figura 1.** Valutazione dei benefici e dei rischi nella SM (adattata e modificata da: AJMC perspective, March 2018. Multiple Sclerosis: The Safety-Efficacy Balance and Preventing Neurodegeneration).



**Figura 2.** DMTs attualmente disponibili e relativo anno di scoperta o approvazione. SMR: sclerosi multipla recidivante; SM-RR: sclerosi multipla recidivante-remittente; SM-PP: sclerosi multipla primariamente progressiva.

\*Daclizumab è stato ritirato dal commercio a marzo 2018 per insorgenza di eventi avversi seri, comprese encefalite infiammatoria e meningoencefalite [adattata e modificata da: Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts et al. *Multiple Sclerosis. Lancet.* 2018;391(10130):1622-1636].

vari intervalli di dosaggio, e questo ha un effetto positivo sull'aderenza al trattamento<sup>(3)</sup>.

Gli obiettivi del trattamento primario sono: ridurre la frequenza delle ricadute, ritardare l'inizio della progressione della disabilità e, una volta instauratasi, rallentarne o arrestarne il corso. L'elevata efficacia dei nuovi farmaci ha portato all'introduzione di un nuovo obiettivo terapeutico espresso dal concetto di NEDA (*No Evidence of Disease Activity*), definito come assenza di ricadute, progressione di disabilità e lesioni attive alla Risonanza Magnetica (RM) (lesioni iperintense in T2, nuove o aumentate di volume, e lesioni assuntenti mezzo di contrasto)<sup>(4)</sup>.

Tuttavia, il numero crescente di DMTs disponibili ha reso la gestione clinica dei pazienti sempre più complessa (Fig. 2).

Innanzitutto, sono perseguibili due approcci terapeutici principali in ambito clinico: *escalation strategy* e *induction strategy*.

La prima consiste nell'iniziare con un trattamento di prima linea per poi passare ad uno più efficace in caso di continue ricadute.

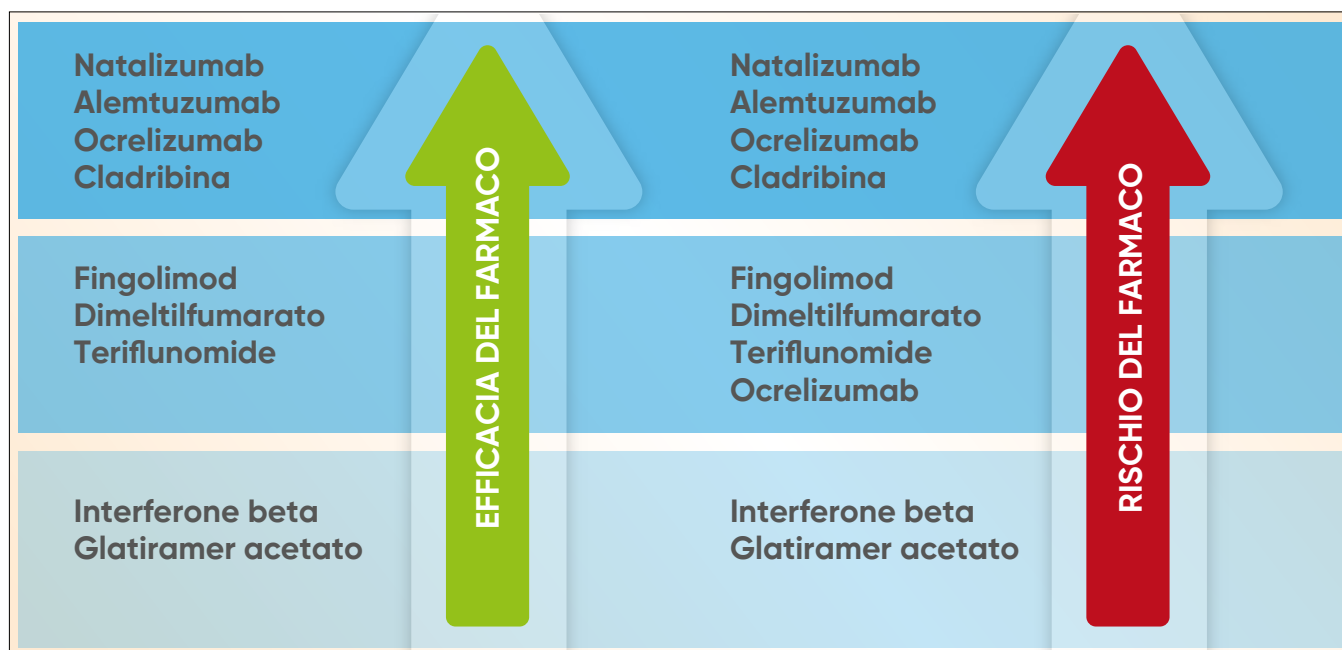
Invece, per i pazienti che presentano un'elevata attività di malattia in rapida evoluzione, la strategia di induzione potrebbe essere più appropriata. Essa prevede di iniziare con una terapia altamente efficace (ad esempio, alemtuzumab o natalizumab), con l'obiettivo di ottenere una persistente remissione della malattia, o in assenza di ulteriore trattamento o con una terapia di mantenimento a lungo termine con una DMT meno efficace<sup>(5)</sup>.

Il cospicuo aumento del numero di farmaci approvati ha creato anche una disparità nei costi tra i vari Paesi<sup>(6)</sup>. La disponibilità di DMTs tende ad essere maggiore nei Paesi ad alto reddito rispetto ai Paesi a medio-basso reddito e l'accessibilità non è omogenea anche nei Paesi in cui essi sono accessibili attraverso regimi finanziati dal governo.

Il pericolo di effetti collaterali potenzialmente gravi e in alcuni casi anche fatali richiede un'efficace gestione dei rischi e un adeguato monitoraggio del trattamento della SM (Fig. 3).

È molto importante, in questo senso, stabilire programmi di *risk management* interdisciplinare.

Il *risk assessment* per ogni prodotto terapeutico inizia con gli studi pre-clinici, le valutazioni cliniche iniziali (fase I), le prove di efficacia (fase II) e i *trial* su larga scala (fase III). Dopo l'approvazione di un agente farmacologico, i programmi di ricerca *post-marketing* sono cruciali per il monitoraggio della sicurezza a lungo termine in un numero maggiore di soggetti trattati. I registri delle malattie rappresentano anch'essi un potente strumento per la valutazione a lungo termine della sicurezza utile per analizzare il rapporto rischio/beneficio in un contesto *real world*, ma richiedono un carico di lavoro maggiore per i medici e un



**Figura 3.** Efficacia e rischio dei principali farmaci approvati per la SM (adattata e modificata da: AJMC perspective, March 2018. Multiple Sclerosis: The Safety–Efficacy Balance and Preventing Neurodegeneration).

significativo sostegno finanziario. I programmi di farmacovigilanza devono identificare immediatamente i problemi di sicurezza e allertare rapidamente i professionisti sanitari in modo che possano prendere in considerazione se interrompere/cambiare terapia, congiuntamente ai pazienti (7).

Si elencano di seguito le principali categorie di effetti collaterali (8).

### Rischio infettivo in pazienti immunocompromessi in trattamento immunosoppressivo

L'estensione dei cambiamenti globali nella conta differenziale delle cellule ematiche e nelle sottopopolazioni linfocitarie varia notevolmente da individuo a individuo e dipende dalla sostanza attiva impiegata. Per teriflunomide sono stati riportati casi di infezioni opportunistiche (*Klebsiella spp*, tubercolosi, sepsi da Gram negativi).

Complicanze infettive in caso di linfopenia persistente sono state riportate anche per dimetilfumarato e,

per fingolimod, casi di infezione/riattivazione da virus della varicella-zoster (VZV), encefaliti erpetiche e criptococcosi cerebrale.

Per entrambi e, ancor più frequentemente per natalizumab (rischio cumulativo anche >1/100), sussiste il rischio di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML, *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*), un'infezione da virus JC potenzialmente letale.

Al 2016 sono stati osservati 667 casi

di PML con natalizumab, 9 con fingolimod e 4 con dimetilfumarato. La stratificazione del rischio per la PML in corso di trattamento con natalizumab e il suo *management* sono illustrati nelle tabelle 1 e 2.

La somministrazione di alemtuzumab è seguita da una persistente deplezione di cellule B e T nel sangue periferico, con una ripopolazione che si completa nell'arco dei 6-12 mesi successivi.

In linea con il meccanismo d'azio-

POSITIVITÀ AGLI ANTICORPI ANTI-JCV RISCHIO STIMATO DI PML PER 1000 PAZIENTI			
Trattamento con Natalizumab (durata in mesi)	Index ≤ 0,9	Index > 0,9 e ≤ 1,5	Index > 1,5
1-12	0,1	0,1	0,2
13-24	0,1	0,3	0,9
25-36	0,2	0,8	3
37-48	0,4	2	7
49-60	0,5	2	8
61-72	0,6	3	10

**NEGATIVITÀ AGLI ANTICORPI ANTI-JCV  
RISCHIO STIMATO DI PML PER 1.000 PAZIENTI: 0,1**

**Tabella 1.** Stratificazione del rischio della PML (adattata e modificata da Ref. 8).

## RISK MANAGEMENT DELLA PML DURANTE IL TRATTAMENTO CON NATALIZUMAB: STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO SECONDO IL PHARMACOVIGILANCE RISK ASSESSMENT COMMITTEE DELL'AGENZIA EUROPEA PER I MEDICINALI (EMA)

La diagnosi tempestiva di PML è associata a migliore prognosi.

La forma clinicamente asintomatica è associata ad alti tassi di sopravvivenza e migliore prognosi.

Controlli periodici di risonanza magnetica sono raccomandati per una diagnosi precoce.

In pazienti che non hanno ricevuto trattamenti immunosoppressivi pregressi e sono risultati positivi all'anticorpo anti-JCV, l'*index* è associato al rischio di PML. Esso è basso per *index* <0.9 e più alto con *index* >1.5 e trattamento con natalizumab per più di 2 anni.

I pazienti a più alto rischio di PML sono quelli con positività agli anticorpi anti-JCV, trattamento con natalizumab per più di 2 anni e trattamento immunosoppressivo precedente.

**Tabella 2.** Gestione del rischio di PML in corso di trattamento con natalizumab (adattata e modificata da Ref. 8).

ne, il rischio infettivo è maggiore nei primi 6 mesi dopo l'infusione ed è rappresentato principalmente da infezione/riattivazione da VZV, tubercolosi, infezioni da *Pasteurella spp.*, listeriosi, nocardiosi, candidiasi esofagea. Un solo caso di PML, precedentemente trattato con natalizumab, è stato riportato nel giugno 2016 dalla Genzyme.

Anche cladribina induce una linfopenia duratura che può predisporre a infezioni di vario genere (Herpes Zoster, nasofaringiti, bronchiti, influenza, del tratto respiratorio superiore, urinarie, tubercolosi, virus dell'epatite B) <sup>(9)</sup>.

### Autoimmunità secondaria

Circa il 35% dei soggetti trattati con alemtuzumab sviluppa una malattia autoimmune della tiroide entro i primi 48 mesi. Ulteriore rischio di autoimmunità è rappresentato dalla nefropatia (che è occorsa nello 0,3% dei pazienti studiati), inclusa la malattia anti-membrana basale glomerulare (a-GBM). La porpora trombotica trombocitopenica, inve-

ce, è stata osservata in circa l'1% dei pazienti trattati. Nell'agosto 2014 sono stati riportati, per l'interferone beta, casi di microangiopatia trombotica e sindrome nefrosica con varie nefropatie sottese.

### Rischio dermatologico

All'inizio del trattamento con interferone o glatiramer acetato la cute può presentare irritazioni al sito di iniezione. Una lipoatrofia può occorrere dopo trattamento prolungato con glatiramer acetato. Casi di tumori della pelle sono stati riportati con fingolimod e natalizumab (vedi rischio oncologico).

### Epatotossicità

Un danno acuto o cronico, con alterazione degli indici di funzionalità epatica, può essere riscontrato in corso di trattamento con teriflunomide, fingolimod, natalizumab, mitoxantrone o interferone, richiedendo uno stretto monitoraggio soprattutto nelle fasi iniziali del trattamento. Se il livello delle transaminasi risulta in persistente aumento e

supera di 3-5 volte il valore normale, deve essere considerata l'interruzione o la discontinuazione del trattamento <sup>(10)</sup>.

### Rischio cardiologico

I rischi cardiologici e circolatori svolgono un ruolo particolarmente importante nel trattamento con fingolimod, teriflunomide e mitoxantrone. La frequenza cardiaca potrebbe diminuire in seguito alla prima dose di fingolimod e dovrebbe quindi essere monitorata per le prime 6 ore. Inoltre, fingolimod e teriflunomide possono indurre ipertensione arteriosa. Il mitoxantrone è noto per essere una causa considerevole di cardiotoxicità; la funzione della pompa cardiaca deve quindi essere strettamente monitorata con ecocardiogramma prima e durante il trattamento. Nel caso di una riduzione del 10%, o di riscontro di un valore assoluto di frazione di eiezione inferiore al 50%, il trattamento deve essere interrotto o discontinuato.

### Rischio pneumologico

Casi di malattia polmonare interstiziale severa sono stati riportati in corso di terapia con leflunomide, il precursore della teriflunomide. Inoltre, fingolimod può alterare i parametri di funzionalità respiratoria, come la capacità di diffusione e il volume espiratorio forzato. Tuttavia, nessun collegamento è stato dimostrato tra malattia polmonare e assunzione di fingolimod <sup>(11)</sup>.

### Polineuropatia

Negli studi TEMSO e TOWER, la polineuropatia è stata riportata, rispettivamente, nell'1,9% e nel 2,5% dei pazienti trattati con teriflunomide <sup>(12)</sup>.

## Nefrotossicità

Una nefropatia, sia acuta che cronica, è stata descritta in singoli casi trattati con teriflunomide. Tuttavia, la funzionalità renale torna generalmente alla normalità entro 48 giorni al massimo senza alcun intervento specifico, nonostante la continuazione del trattamento con teriflunomide. Anche dimetilfumarato sembra influire sulla funzionalità renale. Il monitoraggio dovrebbe quindi includere l'analisi delle urine in aggiunta alla determinazione dei livelli di creatinina, del tasso di filtrazione glomerulare e, se indicato, della cistatina C. Casi di nefropatia sono stati segnalati anche durante il trattamento con interferone.

## Rischio oncologico

Un aumentato rischio di cancro è una possibilità teorica per tutti i trattamenti immunosoppressivi. Tredici casi di carcinoma a cellule basali e sei di melanoma si sono verificati negli studi su fingolimod. Dopo l'approvazione di questo farmaco, ulteriori casi isolati di tumori della pelle e malattia linfomatosa (linfomi a cellule B e T, papulosi linfomatoidi) sono stati resi noti. Casi di melanoma sono stati riportati anche in corso di terapia con natalizumab. Le pazienti di sesso femminile trattate con alemtuzumab e cladribina dovrebbero essere testate per il papilloma-virus umano (HPV) al fine di minimizzare il rischio di displasia cervicale. La leucemia è stata segnalata come complicanza acuta o tardiva del trattamento con mitoxantrone; disordini linfoproliferativi possono complicare anche il trattamento con cladribina. Infine, vi è un iniziale *warning* per quanto attiene un collegamento tra cancro mammario e ocrelizumab.

## Rischio oftalmologico

Il rischio oftalmologico interessa pressoché esclusivamente fingolimod. Durante gli studi registrativi, e successivamente, si sono verificati casi di edema maculare (incidenza da 0,5 a 0,7%). Di regola l'edema maculare si risolve dopo la sospensione del farmaco; in singoli casi il trattamento potrebbe essere continuato sotto stretto controllo oftalmologico.

## Gravidanza

Quasi tutti i farmaci per la SM presentano una controindicazione o comunque una restrizione all'uso in gravidanza.

Ognuno di essi ha un profilo individuale per quanto attiene l'impatto sulla fertilità, l'eventuale teratogenicità, il passaggio nella placenta e nel latte materno. Tuttavia, il numero crescente di registri di gravidanza fornisce un supporto in situazioni individuali.

In accordo con le linee guida di trattamentoECTRIMS/EAN<sup>(2)</sup>, è necessario considerare alcune raccomandazioni principali a tutte le donne potenzialmente fertili:

- le DMTs non possono essere prescritte durante la gravidanza, ad eccezione del glatiramer acetato 20 mg/ml;
- per le donne che pianificano una gravidanza, se c'è un rischio concreto di riattivazione della malattia, bisogna considerare l'uso di interferone o glatiramer acetato fino alla conferma della gravidanza. In alcuni casi molto specifici (attivi), si potrebbe anche considerare di continuare questo trattamento durante tutta la gravidanza;
- per le donne con attività persistenti di malattia, in genere si consiglia di ritardare la gravidanza.

## Rischio psichiatrico

I pazienti in trattamento con interferone devono essere monitorati per la comparsa o l'esacerbazione di sintomi depressivi. Tuttavia, la depressione è solo una controindicazione relativa alla somministrazione di questo farmaco.

## Vaccinazioni

Vari aspetti devono essere considerati:

- i vaccini devono essere somministrati in uno stato di malattia non attiva (posporre vaccinazione di 4-6 settimane da una ricaduta);
- i vaccini inattivati sono considerati generalmente sicuri;
- i vaccini per HBV, HPV, influenza, rosolia, tetano, poliomielite, difterite sono generalmente sicuri<sup>(13)</sup>;
- non bisogna mai somministrare vaccini vivi o vivi attenuati durante terapie immunosoppressive;
- è necessario considerare che la sieroconversione avviene in circa 4 settimane.

## Considerazioni conclusive

I rischi attualmente conosciuti e le probabilità che essi possano incrementare con un impiego più ampio e prolungato di terapie per la SM rendono essenziale prestare maggiore attenzione alla valutazione del rapporto rischio/beneficio. Il monitoraggio del rischio, la prevenzione e attenuazione/correzione da parte delle Industrie, degli Enti regolatori e dei fornitori di assistenza sanitaria richiedono piani attivi per la raccolta e l'analisi dei dati e per la comunicazione tra tutte le parti, compresi i pazienti e le loro famiglie, anche attraverso l'utilizzo di supporti tecnologici, tra cui *social media* e attività educative per operatori sanitari e pazienti (Tabella 3) ■

## TAKE HOME MESSAGES

L'aumentato numero di opzioni terapeutiche disponibili richiede un'adeguata conoscenza dei rischi correlati e delle strategie per minimizzarli.

La decisione per il trattamento (quando iniziare, quale trattamento adoperare, quando interrompere) dovrebbe essere condivisa tra il medico e il paziente con SM. Dovrebbero inoltre essere basati sulla valutazione individuale del rischio di malattia, la probabilità di efficacia del trattamento (beneficio) e gli effetti avversi a breve e lungo termine (rischio).

La comunicazione di rischi noti o possibili e di potenziali benefici dovrebbe essere oggettiva e ampiamente documentata. L'operatore sanitario dovrebbe garantire che tali informazioni siano sufficientemente comprensibili dal paziente prima dell'inizio e durante il corso del trattamento.

Un algoritmo di valutazione del rischio generale per i trattamenti della SM è difficile da sviluppare e attuare a causa della variabilità individuale nel decorso della malattia e del beneficio atteso.

La specificità di ciascun profilo di sicurezza dovrebbe tenere conto di qualsiasi piano di minimizzazione del rischio proposto da agenzie di regolamentazione locali.

Un affidabile profilo di sicurezza di un trattamento può essere completamente noto solo dopo gli studi clinici cardine del trattamento effettuati vs agenti di controllo e soprattutto dopo diversi anni di utilizzo della prescrizione. Pertanto, i documenti utilizzati per informare i pazienti devono essere riesaminati periodicamente, in modo tale da consigliare i pazienti già in trattamento riguardo a nuove percezioni del rischio e del beneficio.

I medici, gli operatori sanitari e i pazienti dovrebbero essere coinvolti nel processo di segnalazione spontanea di eventi avversi agli organi regolatori. *Follow-up* a lungo termine, banche dati o registri dei farmaci dovrebbero essere richiesti per tutti i nuovi trattamenti.

La minimizzazione del rischio nel tempo dovrebbe essere basata su informazioni trasparenti fornite da Autorità di regolamentazione e produttori a operatori sanitari e pazienti. Una stretta collaborazione interdisciplinare tra varie figure professionali rimane l'obiettivo principale per realizzarla.

**Tabella 3.** Raccomandazioni per la gestione della safety dei trattamenti per la SM (adattata e modificata da Ref. 7, 8).

## Bibliografia

1. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162-173.
2. 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.
3. Imitola J, Racke MK. Is no evidence of disease activity a realistic goal for patients with multiple sclerosis? *JAMA Neurol.* 2015;72(2):145-7.
4. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol.* 2009;8(3):254-60.
5. Wiendl H, Toyka KV, Rieckmann P, et al; Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG). Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations. *J Neurol.* 2008; 255 (10): 1449-63.
6. Hartung HP, Aktas O, Boyko AN. Alemtuzumab: a new therapy for active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2015;21(1):22-34.
7. Clanet MC, Wolinsky JS, Ashton RJ, et al. Risk evaluation and monitoring in multiple sclerosis therapeutics. *Mult Scler.* 2014;20(10):1306-11.
8. Havla J, Warnke C, Derfuss T, et al. Interdisciplinary risk management in the treatment of multiple sclerosis. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113(51-52):879-886.
9. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler.* 2018;24(12):1594-1604.
10. Klotz L, Berthele A, Brück W, et al. Monitoring of blood parameters under course-modified MS therapy: Substance-specific relevance and current recommendations for action. *Nervenarzt.* 2016;87(6):645-59.
11. Schmouder R, Hariry S, David OJ. Placebo-controlled study of the effects of fingolimod on cardiac rate and rhythm and pulmonary function in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012; 68(4):355-62.
12. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, et al; TOWER Trial Group. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2014;13(3):247-56.
13. Mailand MT, Frederiksen JL. Vaccines and multiple sclerosis: a systematic review. *J Neurol.* 2017;264(6):1035-1050.