

# La sicurezza nella sclerosi multipla: il ruolo della farmacovigilanza

**Ornella Moreggia**

Centro Regionale Sclerosi Multipla, AORN A. Cardarelli, Napoli

## Introduzione

Lo scenario terapeutico della Sclerosi Multipla (SM) negli ultimi anni è radicalmente cambiato grazie all'introduzione di molecole, appartenenti a nuove classi chimiche o biologiche, caratterizzate da diversi meccanismi d'azione, modalità di somministrazione e profili di *safety* con un potenziale rischio di reazioni avverse (*Adverse Drug Reaction*, ADR) di vario grado, spesso anche gravi (*serious adverse events*).

Tra gli *unmet needs* della gestione del paziente con SM, quindi, prevale la conoscenza del profilo di sicurezza e tollerabilità di un farmaco, in modo da stratificare il rischio di eventi avversi.

È in tale contesto che si inserisce la farmacovigilanza, quale strumento per rilevare, valutare, conoscere e prevenire l'insorgenza di ADR o di un qualsiasi altro problema correlato all'utilizzo di un farmaco durante il suo intero ciclo di vita, dalla fase *pre-marketing* a quella *post-marketing*.

## La sclerosi multipla

La SM è una malattia infiammatoria demielinizzante cronica ingravescente del Sistema Nervoso Centrale (SNC) a distribuzione multifocale che esordisce prevalentemente in età adulta, tra i 20 e i 40 anni d'età, con una prevalenza doppia nel sesso femminile (rapporto donna: uomo pari a 2-3:1) e rappresenta la più comune causa di disabilità neurologica giovanile, dopo i traumi <sup>(1)</sup>.

Sebbene l'esatta eziologia rimanga sconosciuta, l'attuale conoscenza della storia naturale della malattia e della sua immunopatogenesi puntano verso una disregolazione immunitaria derivante da un'interazione tra predisposizioni genetiche e fattori ambientali <sup>(2,3)</sup>. A causa dei complessi fattori pato-fisiologici (genetici, immunopatologici ed ambientali/epigenetici) determinanti i processi di demielinizzazione e di perdita assonale, il decorso della SM può essere estremamente variabile ed in relazione ad esso si differenziano 5 diversi fenotipi clinici: Sclerosi Multipla Recidivante-Re-

mittente (SM-RR), Sclerosi Multipla Secondariamente Progressiva (SM-SP), Sclerosi Multipla Primariamente Progressiva (SM-PP), sindrome radiologicamente isolata (*Radiologically Isolated Syndrome*, RIS) e sindrome clinicamente isolata (CIS). Ne consegue come ciascun paziente sia dissimile dagli altri e, dal momento della diagnosi, possa presentare un decorso di malattia differente per evoluzione e gravità <sup>(4)</sup>.

L'ultimo decennio è stato caratterizzato dall'ingresso, nel panorama terapeutico della SM, di numerosi nuovi farmaci che, in modo variabile ma significativamente rilevante, si sono dimostrati in grado di modificare il naturale decorso della malattia (*Disease-Modifying Therapies*, DMTs) e di rivoluzionare l'approccio e la gestione del paziente SM, cercando di ridurre la frequenza e la severità delle ricadute cliniche, rallentare la progressione della disabilità e migliorare la qualità di vita dei pazienti. Essi adempiono a tale compito inibendo i complessi processi pro-infiammatori

autoimmuni responsabili dell'infiammazione multifocale, della demielinizzazione e del danno assonale. Possono essere schematicamente distinti in immunomodulanti ed immunosoppressori, diversi per profilo di efficacia e di sicurezza e sono stati classificati dall'Autorità Regulatoria - AIFA - (Nota 65) in due diverse tipologie di trattamento:

- **Farmaci di I linea:** IFN $\beta$ -1a e IFN $\beta$ -1b, glatiramer acetato, teriflunomide, dimetilfumarato;
- **Farmaci di II linea:** fingolimod, natalizumab, alemtuzumab, rituximab, ocrelizumab, cladribina.

Considerando l'attuale armamentario terapeutico, ne consegue come il neurologo, specialista in SM, si ritrovi a dover gestire terapie molto efficaci, con differenti meccanismi d'azione, differenti necessità di monitoraggio e con profili di tollerabilità e sicurezza complessi e non sempre noti. Le evidenze scientifiche indicano, infatti, che l'uso di tali farmaci potrebbe associarsi alla comparsa di tossicità cardiovascolare, infezioni, talora letali, alcune forme di neoplasia e possibile insorgenza di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML, *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*). Da queste premesse emerge una tale complessità di gestione della SM che da anni sono stati selezionati Centri di Alta Specialità (Centri SM) distribuiti sul territorio nazionale. Tali Centri hanno il compito di diagnosticare, curare, monitorare e, più in generale, prendere in carico la persona affetta da SM, delineando un vero e proprio programma di *risk management* interdisciplinare, grazie al quale è possibile definire un algoritmo decisionale a supporto del medico nella scelta del trattamento farmacologico

personalizzato che comprenda un'accurata fenotipizzazione del paziente, valuti attentamente i fattori prognostici, il livello di attività di malattia, la presenza di comorbidità, il rapporto rischio/beneficio correlato ai diversi trattamenti, lo stile e progetti di vita del paziente <sup>(5)</sup>.

### La farmacovigilanza nella SM

In accordo con l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), la Farmacovigilanza (FV) è definita come *"la scienza e le attività connesse all'identificazione, comprensione e prevenzione degli effetti avversi e di qualsiasi altro problema correlato all'uso di farmaci"* <sup>(6)</sup>.

La FV è meglio identificata come la quarta ed ultima fase del lungo ed articolato processo di sviluppo clinico di una nuova entità molecolare (fase *post-marketing*) e consiste nel processo di monitoraggio del farmaco nelle sue reali condizioni d'uso, avente come *focal point* quello di ampliare le conoscenze sul profilo di efficacia e sicurezza ottenute durante i *Randomized Controlled Trials* (RCTs), molto validi nel dimostrare l'efficacia di un determinato trattamento ma non sufficienti a delineare con esattezza il profilo rischio/beneficio della molecola in studio. L'attuazione di un monitoraggio sistematico del profilo di tollerabilità del nuovo farmaco nel corso della fase *post-marketing* permette di superare i limiti degli RCTs, quali il breve tempo di osservazione, la ridotta numerosità del campione di pazienti, l'esclusione delle popolazioni fragili (neonati, anziani e donne in stato di gravidanza) e di pazienti con comorbidità e/o in politerapia, che rendono impossibile identificare tutte le ADR associate al farmaco in studio.

La farmacovigilanza, si avvale secon-

do le linee guida ICH-E2D, di numerosi strumenti, ciascuno dei quali con proprie caratteristiche metodologiche:

- **sorveglianza passiva**, che include il sistema di segnalazione spontanea, *case reports* e *case series*;
- **segnalazione stimolata**, che comprende tutte le metodiche aventi lo scopo di incoraggiare e facilitare le segnalazioni di sospette ADR da parte degli operatori sanitari e dei cittadini, in ambienti specifici come ospedali, farmacie territoriali, etc.;
- **sorveglianza attiva**, che comprende l'utilizzo di siti sentinella, *drug event monitoring* e registri;
- **studi clinici**;
- **studi osservazionali comparativi**, che includono studi *cross-sectional*, caso-controllo e di coorte;
- **studi descrittivi**, che includono la storia naturale della patologia e *drug utilization studies*.

Il metodo più impiegato nella sorveglianza passiva *post-marketing* è il sistema di segnalazione spontanea. Una segnalazione spontanea è una comunicazione non sollecitata, fatta dagli operatori sanitari o dai pazienti all'Autorità Regulatoria, che descrive una o più ADR in un paziente che ha assunto uno o più farmaci.

Tuttavia le segnalazioni spontanee presentano degli svantaggi legati al fenomeno dell'*under-reporting*, alla variabilità del dato segnalato ed alla mancanza di contestualizzazione dell'informazione.

Nell'ambito della SM, esemplare è il caso di daclizumab, anticorpo monoclonale approvato dalla FDA a luglio 2016 per il trattamento della SM-RR ad alta attività di malattia, che espleta la propria azione farma-

cologica legandosi alla subunità  $\alpha$  (CD25) del recettore dell'interleuchina-2 delle cellule T attivate e regolatorie (CD4+, CD25+, FoxP3+) <sup>(7)</sup>. Esso modula il segnale dell'IL-2 bloccando il segnale del recettore dell'IL-2 ad alta affinità, CD25-dipendente. Gli effetti fondamentali di tale modulazione della via del segnale dell'IL-2, potenzialmente correlati nella SM agli effetti terapeutici di daclizumab, comprendono l'antagonismo selettivo delle risposte delle cellule T attivate e l'espansione delle cellule immunoregolatrici CD56bright Natural Killer (NK), che hanno mostrato di diminuire selettivamente i linfociti T attivati. L'approvazione all'immissione in commercio si è basata sui risultati di quattro studi registrativi di Fase IIA, condotti utilizzando daclizumab in pazienti SM-RR e SM-SP resistenti ai precedenti trattamenti <sup>(8)</sup>, e su tre studi randomizzati, controllati, multicentrici di Fase IIB <sup>(9)</sup>. Nel corso di tali studi, daclizumab ha mostrato un buon profilo di sicurezza. Gli eventi avversi più comuni sono stati infezioni e transitori aumenti della funzionalità epatica e della bilirubina. Sono stati, inoltre, segnalati un caso di car-

cinoma della cervice uterina, due casi di carcinoma mammario, due casi di melanoma ed un caso di pseudomixoma del peritoneo <sup>(7-10)</sup>.

Nonostante i dati registrativi, a marzo 2018 daclizumab è stato ritirato dal commercio in seguito alla segnalazione spontanea di 12 casi di encefalite immunomediata, inclusi casi di encefalite da anticorpi contro il recettore N-metil-D-aspartato (NMDA), tra cui 3 decessi <sup>(11)</sup>. L'annuncio EMA è arrivato poco dopo il ritiro spontaneo da parte dell'Azienda farmaceutica.

### Conclusioni

Il *pre-marketing risk assessment* non è sufficiente a garantire la tutela della salute pubblica, motivo per il quale è stata introdotta una nuova legislazione in materia di farmacovigilanza (Dir. 2010/84/EU) che si impegna, mediante l'utilizzo di strumenti quali piani di gestione dei rischi, studi *post-autorizzativi*, gestione dei segnali a livello dell'UE e rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza dei farmaci, nel cambiare significativamente il modello di azione della FV, che da reattivo e non anticipatorio è passato a proattivo e predittivo

che valuta costantemente il profilo rischio/beneficio dei farmaci, introducendo regole volte a rafforzare la possibilità di identificazione del segnale e a rendere più veloce l'iter delle procedure europee per far fronte ai problemi di sicurezza dei medicinali. Nel nuovo paradigma della farmacovigilanza, il monitoraggio del rischio, l'elusione e la mitigazione/correzione dello stesso richiedono chiari piani proattivi per la raccolta e l'analisi dei dati e per la comunicazione tra tutte le parti, compresi i pazienti e le loro famiglie. Pertanto, la FV attiva mira, tramite una serie di attività programmate anche di natura farmaco-epidemiologica, alla valutazione del profilo di sicurezza del farmaco nelle sue reali condizioni d'uso, rappresentando uno strumento essenziale per l'approfondimento ed il costante aggiornamento sul profilo di tollerabilità dei farmaci. Sulla base di tali premesse, l'obiettivo futuro nella SM, come nell'intero panorama sanitario, è quello di migliorare le conoscenze relative al profilo di sicurezza dei farmaci utilizzati e la condivisione del dato clinico-epidemiologico tra il personale medico e paramedico ■

### Bibliografia

- Giovannoni G, Turner B, Gnanapavan S, et al. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord*. 2015;4(4):329-33.
- Goodin DS. The epidemiology of multiple sclerosis: insights to disease pathogenesis. *Handb Clin Neurol*. 2014; 122:231-66.
- Trojano M, Paolicelli D, Tortorella C, et al. Natural history of multiple sclerosis: have available therapies impacted long-term prognosis? *Neurol Clin*. 2011;29(2):309-21.
- 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.
- Giovannoni G. Personalized medicine in multiple sclerosis. *Neurodegener Dis Manag*. 2017;7(6s):13-17.
- Pharmacovigilance: Ensuring the Safe Use of Medicines - WHO Policy Perspectives on Medicines, No. 009, October 2004.
- Milo R. The efficacy and safety of daclizumab and its potential role in the treatment of multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2014;7(1):7-21.
- Bielekova B, Richert N, Howard T, et al. Humanized anti-CD25 (daclizumab) inhibits disease activity in multiple sclerosis patients failing to respond to interferon beta. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(23):8705-8.
- Wynn D, Kaufman M, Montalban X, et al; CHOICE investigators. Daclizumab in active relapsing multiple sclerosis (CHOICE study): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled, add-on trial with interferon beta. *Lancet Neurol*. 2010;9(4):381-90.
- Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al; DEFINE Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012;367(12):1098-107.
- The Lancet. End of the road for daclizumab in multiple sclerosis. *Lancet*. 2018;391(10125):1000.