

La sclerosi multipla in un contesto che cambia: progressi scientifici, nuove terapie, modelli assistenziali integrati, scenari economici complessi

# Highlights dal XLVIII Congresso della Società Italiana di Neurologia (SIN)

Napoli, 14-17 ottobre 2017

a cura della Redazione

Nella sua presentazione, il Prof. Giocchino Tedeschi, presidente del XLVIII Congresso della Società Italiana di Neurologia (SIN) svoltosi recentemente a Napoli, ha posto l'accento sullo "scenario articolato e complesso" in cui si trovano ad operare le diverse anime - accademica, ospedaliera e territoriale - della neurologia italiana, ribadendo nel contempo l'ineludibilità di una profonda sinergia, mirata al comune obiettivo primario: la salute del paziente. Per la sclerosi multipla (SM), in particolare, l'evoluzione costante del progresso scientifico, la disponibilità di nuovi farmaci, la definizione di nuovi modelli di approccio terapeutico-gestionale, la necessaria attenzione ai bisogni della "persona" malata richiedono un costante aggiornamento, non sempre facile nell'impegnativa realtà quotidiana. In tal senso, particolarmente significativi sono stati due Simposi del Congresso, realizzati in collaborazione con Merck Serono: nel primo (**Oltre 20 anni di esperienza clinica in sclerosi multipla: il ruolo dell'interferone beta in un contesto che cambia**) si è fatto il punto, con la moderazione della Prof.ssa Bonavita (Napoli) e della

Prof.ssa Cocco (Cagliari), sul "posizionamento" attuale dell'interferone beta, ovvero di una terapia consolidata per la quale, in uno scenario in rapida evoluzione, emergono nuove possibilità e prospettive.

Nel secondo Simposio, (**Verso il reset del sistema immunitario e la remissione a lungo termine nella sclerosi multipla: razionale e nuove opportunità**), moderato dal Prof. Tedeschi (Napoli) e dalla Prof.ssa Trojano (Bari), si è invece discusso di un argomento di estremo interesse, ovvero di immunosoppressione/immunomodulazione e delle nuove strategie terapeutiche possibili con la recente disponibilità di farmaci innovativi come la cladribina.

Prima di una breve sintesi dei due Simposi, va segnalato che nel corso del Congresso sono stati premiati i vincitori del bando "[Interazione tra ospedale e territorio attraverso strumenti di Digital Health per migliorare la qualità di vita del paziente con Sclerosi Multipla](#)", bando indetto da Merck Serono, con il patrocinio della SIN. Per il 2017 (seconda edizione) il premio è stato assegnato a due progetti finalizzati proprio alla

"sinergia" auspicata dal Presidente del Congresso:

- un modello informatico di gestione della patologia cronica (*Chronic Care Model*), ovvero un Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) digitale esportabile in altri ambienti (Gasperini C. *Digital PDTA: Modello di dialogo digitale tra centro clinico e territorio* - [link](#)) - è prevista anche la realizzazione di un'app mobile, con la quale la persona con SM e/o il caregiver si interfacerà con la rete clinica;
- un modello avanzato ed articolato di *case manager* con la creazione di una piattaforma informatica in cui convergano le competenze del neurologo del Centro SM e quelle di altri operatori sanitari (medico di base, specialisti coinvolti nel processo di cura, terapisti della riabilitazione, infermieri assistenti sociali), con accesso "protetto" anche della persona malata e del caregiver, come soggetti attivi del processo di cura (Moccia M. *Informatizzazione delle funzioni di case manager per una gestione integrata e altamente personalizzata della sclerosi multipla* - [link](#)).

## Oltre 20 anni di esperienza clinica in sclerosi multipla: il ruolo dell'interferone beta in un contesto che cambia

Nel primo intervento (*Escalation e switching laterale: pratica consolidata e problemi aperti*), il Prof. Francesco Patti (Università di Catania) ha premesso che, anche in uno scenario in rapida evoluzione, esiste ancora una larga percentuale di pazienti con SM che possono essere trattati con interferone beta-1a o altri farmaci modificanti il decorso della malattia (DMDs, *Disease Modifying Drugs*) cosiddetti di prima linea. Come ampiamente dimostrato in significativi studi osservazionali di *real life*, la precocità del trattamento è in ogni caso fondamentale per ritardare la progressione irreversibile della disabilità ([Bergamaschi R, et al. Mult Scler 2016](#)). Va d'altra parte sottolineato che, a partire dagli anni Novanta, la disponibilità degli interferoni e di altri efficaci DMDs di prima linea - e, dal 2010, di nuovi farmaci di seconda linea - ha sostanzialmente modificato il decorso della malattia, allungando sensibilmente (di almeno 4 anni) il tempo al raggiungimento di un punteggio  $\geq 6$  alla EDSS (*Expanded Disability Status Scale*), come dimostrato da un recente studio monocentrico italiano ([Capra R, et al. Mult Scler 2017](#)); altri fattori hanno concorso a questa favorevole evoluzione, primo fra tutti una diagnosi più precoce (resa possibile dalla sostituzione dei criteri Poser con i McDonald), ma anche un ipotizzabile - ma non ancora dimostrato con certezza - cambiamento fenotipico della malattia ([Uitdehaag BMJ et al. Curr Med Res Opin 2011](#)), con crescente prevalenza di forme lievi-moderate di SM recidivante-remittente (SM-RR). L'incertezza tra effetto della terapia e/o malattia diagnosticata più precocemente e/o forse meno aggressiva complica, per così dire, la

decisione terapeutica, già peraltro necessariamente condizionata da molteplici valutazioni non solo di efficacia/risposta e sicurezza del trattamento, ma anche di costi, di esperienza del curante e, soprattutto, di preferenze del paziente-persona.

In presenza di predittori di risposta terapeutica di buona, ma non assoluta, attendibilità - ci si riferisce, in particolare, al punteggio Rio modificato ([Freedman MS et al., Mult Scler 2014 / ACTRIMS-ECTRIMS 2014 Poster 765](#)) - e in sostanziale carenza di altri biomarcatori adeguati, la personalizzazione della terapia deve sì poggiarsi su recidive cliniche e *imaging* di risonanza magnetica (MRI) ma, anche e forse soprattutto, sulla storia clinica complessiva del singolo paziente-persona: in altri termini, una singola recidiva o una nuova lesione cerebrale comparso in un decorso "storico" del tutto favorevole, magari dopo un più o meno lungo periodo di "inattività", non può essere l'unico determinante per modificare "immediatamente" la strategia terapeutica, ovvero optare per un *early switch* ad un farmaco di seconda linea o comunque valutabile come potenzialmente più efficace sulla base degli studi clinici controllati. Si considerino, inoltre, la non omogeneità e, quindi, la sostanziale non comparabilità delle coorti arruolate nei diversi *trials*, oltretutto di diversa durata, e la scarsità di studi *head-to-head*.

D'altra parte, per i DMDs di prima linea, e in particolare per l'interferone beta-1a per via sottocutanea (IFN beta-1a sc), sono state dimostrate nei diversi studi succedutisi nel tempo:

- una costante riduzione del tasso annualizzato di recidive (ARR, *Annualized Relapse Rate*): dallo 0.88 del [PRISMS](#), iniziato nel 1994 (*Prevention of Relapses and disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple*

*Sclerosis - vs placebo*) allo 0.22 del [TE-NERE](#), iniziato nel 2009 (*TErifluNomide and REbif® - vs teriflunomide*) - da notare che un ARR di 0.22 è del tutto comparabile con quello ottenuto con i DMDs orali dimetilfumurato (si veda il [CHMP Public Assessment Report on Tecfidera®](#) dell'Agenzia Europea per i medicinali) e fingolimod (studi [FREEDOMS I](#) e [FREEDOMS II - FTY720 Research Evaluating Effects of Daily Oral Therapy in MS](#), FTY720/fingolimod vs placebo o interferone beta-1a intramuscolare; studio [TRANSFORMS - TRials Assessing injectable interferoN vs Fingolimod Oral in RrM](#), fingolimod vs interferone beta-1a intramuscolare)

- un'efficacia "inferiore" ma comunque significativa (AAR 0.52, con il 47% di *relapse-free* al *follow-up* a due anni) anche in pazienti con malattia attiva nonostante un precedente trattamento con DMD, come dimostrato nello studio [CARE-MS II \(Comparison of Alemtuzumab and Rebif Efficacy in Multiple Sclerosis\)](#);
- un'efficacia ancora "inferiore", ma altrettanto significativa (40-50% circa di pazienti in NEDA, *No Evidence of Disease Activity*) anche nei *trials* registrativi di ocrelizumab (studi [ORATORIO I e II - ECTRIMS 2016, Poster 1593](#));
- una dimostrata efficacia a lungo termine (fino a 15 anni) sul rischio di conversione alla forma secondariamente progressiva (riduzione del 30% circa) quando utilizzato precocemente, ad alto dosaggio (44 mcg) e per tempi protratti, ovvero ad un'elevata dose cumulativa (studio [PRISMS-15 - Kappos L, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatr 2015](#)).

Per tutte queste considerazioni, e valutando anche il suo consolidato e favorevole profilo di sicurezza, l'IFN beta-1a sc può trovare un importante "riposizionamento" nell'attuale scena-

rio terapeutico in rapida evoluzione. Nell'ambito di una personalizzazione della terapia che vada oltre il tradizionale "approccio *escalating*", vanno infatti prese in considerazione, caso per caso, strategie "di precisione", ovvero:

- *de-escalating*, in particolare nelle forme di malattia a rapida evoluzione/alta attività – dopo *induction* con un farmaco ritenuto più efficace, ancorché "più rischioso" (ad esempio, anticorpi monoclonali e immunosoppressori, tra i quali emerge la cladribina), l'IFN beta-1a sc potrebbe essere utilizzato come terapia di mantenimento/*bridging*;
- *lateral switch*, in particolare in pazienti con malattia lieve-moderata con una risposta non ottimale all'iniziale DMD – si tratta di uno *switch* parallelo in cui l'IFN beta-1a sc può essere provato, ad esempio, in alternativa ad un altro DMD di prima linea dimostratosi inefficace, "classicamente" il glatiramer acetato, se, ovviamente, la malattia non mostra una più o meno rapida evoluzione sfavorevole.

In entrambi i casi, le problematiche da affrontare nella pratica comune sono complesse: definizione e valutazione di "fallimento della terapia", con i correlati problemi di aderenza e tollerabilità del farmaco; valutazione del rapporto rischio/beneficio delle diverse opzioni; *timing* del "cambio di terapia".

Nell'esperienza personale lo *switch* laterale si è dimostrato fattibile e risulta un'opzione terapeutica ancora valida rispetto ad un'immediata strategia di *escalating* (D'Amico E, Leone C, Zanghi A, Fermo SL, Patti F. [Lateral and escalation therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: a comparative study](#). J Neurol. 2016 Sep;263:1802-9) (si veda numero 1-2/2017 di SMi-le). Si tratta di un'analisi retrospettiva dei risultati ottenuti in 91 pazienti con SM-RR nei quali, per una risposta su-

bottimale alla terapia iniziale (interferone o glatiramer acetato), si era scelto – previa valutazione ponderata sulla base soprattutto della "storia clinica" del paziente e non soltanto di recidive cliniche e MRI - lo *switch* laterale (52.7% - ad un altro "prima linea", perlopiù IFN beta-1a) o di *escalation* (47.3% - ad un "seconda linea", perlopiù fingolimod). Gli *endpoints* erano: NEDA-3 (assenza di recidive cliniche, assenza di progressione confermata della disabilità all'EDSS, assenza di attività all'MRI, ovvero di nuove lesioni T2 e/o lesioni gadolinio-positiv); tempo alla prima recidiva dopo lo *switch*; tempo al raggiungimento di un punteggio EDSS  $\geq 4$ . I risultati a 24 mesi evidenziano:

- il 20.8% di pazienti in NEDA-3 nel gruppo "laterale", rispetto al 18.6% nel gruppo *escalation*
- nessuna differenza nel *timing* alla prima recidiva dopo lo *switch* e al punteggio EDSS 4.

Di fatto si è osservata un'efficacia simile delle due strategie a confronto nel ritardare la progressione della malattia. In un altro studio personale non ancora pubblicato - realizzato su un'analoga popolazione di pazienti accuratamente selezionati, in cui si sono comparati fingolimod e IFN beta-1a per lo *switch* post-risposta subottimale ad un "prima linea" - si sono ottenuti risultati simili: IFN beta-1a 44 mcg e fingolimod hanno un'efficacia comparabile sul NEDA-3.

Pur con i limiti "oggettivi" dei due studi - la non randomizzazione, la definizione arbitraria di malattia lieve-moderata e di "fallimento" della terapia e, più in generale, "l'arbitrarietà" della stratificazione dei pazienti e delle scelte su tipo di *switch* e *timing* – i dati ottenuti appaiono significativi per un contributo "osservazionale" alle più attuali controversie in tema di terapia della SM e in qualche modo "rivalutano" e aprono

nuove prospettive per l'IFN beta-1a, che ha un profilo rischio-benefico del tutto favorevole e consolidato nel tempo (oltre 20 anni). In conclusione:

- i DMDs cosiddetti di prima linea, compresi gli iniettabili, si dimostrano efficaci anche in una quota significativa di pazienti con SM *highly active*;
- in pazienti con risposta subottimale, ma anche in quelli che mostrano attività di malattia in corso di trattamento con DMDs di prima linea, occorre valutare, prima di un'immediata *escalation*, l'opportunità di un *lateral switching* che può garantire il raggiungimento del NEDA.

Nel secondo intervento del Simposio (**Immunomodulazione dopo l'induzione: possibilità e prospettive**), il Prof. Antonio Bertolotto ("San Luigi Gonzaga", Orbassano, TO), ha approfondito ulteriormente le problematiche sulle possibili strategie terapeutiche nel contesto di una crescente disponibilità di farmaci. La sfida essenziale è quella di bilanciare la necessità di modificare il processo autoimmune che "mantiene" la malattia con i potenziali rischi a lungo termine (decenni). In tal senso, è opportuno premettere che il profilo di sicurezza dei nuovi farmaci orali è, per così dire, impegnativo ed *in progress* e impone quindi controlli più attenti e ravvicinati; in altri termini, mentre la modalità di somministrazione è diventata più semplice e, di conseguenza, più accettabile per i pazienti, contemporaneamente è aumentato il *burden* correlato alla necessità di uno stretto monitoraggio. Di fatto resta un bisogno insoddisfatto quello di una terapia *patient-friendly* per via e frequenza di somministrazione e che nel contempo sia "a basso monitoraggio". La gestione della malattia è oggi di fatto molto complicata. Ogni paziente fa storia a sé e la valutazione personaliz-

zata del rapporto rischio-benefico è un momento critico preliminare a scelte non facili (*trade-off*), condizionato principalmente dallo stato di attività della malattia che, se elevato, impatta ovviamente sulla soglia di accettabilità del rischio (Lugaresi A, et al. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013).

In sintesi, gli attuali protocolli di trattamento per la SM-RR, in assenza della “cura”, si distinguono in:

- *escalation* (terapia scalare) – quella “tradizionale”, che le evidenze disponibili indicano come gravata da una percentuale accettabile di eventi avversi gravi, a fronte di un’efficacia di fatto non adeguata in termini di NEDA a 10 anni (troppi pazienti manifestano progressione della malattia);
- induzione/mantenimento soltanto con DMDs di seconda linea – ovvero iniziare e continuare con un farmaco più aggressivo (con eventuale possibilità di *de-escalating* “a distanza”); l’efficacia è adeguata ma la possibilità di effetti collaterali gravi è elevata (troppi pazienti manifestano eventi avversi gravi);
- *induction* seguita da immunomodulazione (con un “prima linea”, di fatto un *de-escalating* programmato) – un approccio “moderno”, su cui però si discute perché, se gli eventi avversi gravi dovrebbero ovviamente ridursi, l’efficacia a lungo termine potrebbe non essere adeguata (alta percentuale di NEDA e bassa percentuale di pazienti con eventi avversi, almeno potenzialmente).

In letteratura sono pochi, e perlopiù non recenti, gli studi sul terzo protocollo; spesso il loro disegno non è quello metodologicamente più adeguato per valutare la strategia *induction*/immunomodulazione, che si dimostra comunque più efficace *versus* i corrispettivi bracci di controllo costituiti da pazienti sin dall’arruolamento trattati con “prima linea” (Edan G, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011, con mitoxantrone/IFN beta-1b; Vollmer T, et al. *Mult Scler* 2008, con mitoxantrone/glatiramer acetato). Più interessante in tal senso un trial del 2012 (Rieckmann P, et al. *Ther Adv Neurol Disord* 2012) dove, dopo l’*induction* ancora con mitoxantrone (fino a 6 mesi), i pazienti sono stati randomizzati a passare all’IFN beta-1a sc 44 mcg o a sospendere ogni terapia. Dai risultati emerge una tendenziale superiorità in termini di benefici clinici per la coorte in “mantenimento” con interferone, ma il *trend* non ha rilevanza statistica, considerando anche l’esiguità del campione. I presupposti teorici per ulteriori studi di *induction/de-escalation* metodologicamente corretti includono:

– caratteristiche del trattamento di *induction*, ovvero:

- abbattere l’aggressività della malattia (eliminare o immuno-regolare le cellule aggressive del sistema immunitario) – da notare che attualmente non disponiamo di fatto di un marcatore pienamente affidabile di “aggressività”;
  - non avere un effetto *rebound*;
  - avere effetti benefici duraturi e limitati eventi avversi gravi;
  - promuovere un *reset* del sistema immunitario;
  - non indurre altre malattie autoimmuni;
  - avere un basso rischio di indurre neoplasie;
  - essere attivo sulle cellule immunitarie nel sistema nervoso centrale;
- caratteristiche del trattamento di immunomodulazione, ovvero:
- efficacia mantenuta nel lungo termine;
  - minimo rischio di eventi avversi gravi;
  - semplicità gestionale;
  - assenza di eventi avversi cumulativi con il farmaco utilizzato per l’induzione.

Da una sorta di scrematura dei farmaci disponibili emergono come induttori candidabili ciclofosfamide, mitoxantrone, alemtuzumab e, soprattutto, cladribina. Nessuno di essi possiede tutte le caratteristiche “ideali” descritte, ma la scelta potrebbe essere guidata caso per caso, a seconda del “fenotipo” di malattia/paziente-persona da trattare. Nel determinare il momento per il *de-escalating* dopo l’ultima somministrazione di induttore, si dovranno considerare le sue caratteristiche farmacologiche, in pratica la durata dei suoi effetti, molto spesso non del tutto predicibile.

L’inizio della terapia immunomodulante resta in effetti motivo di discussione. Razionalmente appare illogico – e, per alcuni, eticamente discutibile – attendere un evento indicativo di ripresa di malattia per iniziare la somministrazione dell’immunomodulatore. D’altra parte, non appare etico neanche l’inserimento di un braccio placebo in uno studio di *induction/de-escalation*. Tuttavia, il disegno “corretto” di un simile *trial* dovrebbe prevedere, dopo l’iniziale fase di induzione, almeno tre bracci di randomizzazione per la *de-escalation* così caratterizzati:

- braccio con DMD immunomodulatore che inizia ad un tempo prestabilito dopo l’induzione;
- braccio con DMD immunomodulatore che inizia all’eventuale ripresa clinica o radiologica della malattia post-induzione;
- braccio con “ritrattamento” con induttore, ovvero la continuazione della terapia “induttiva” senza *de-escalation*.

In tal modo sarebbe possibile ottenere dati più attendibili su quanto duri l’effetto dell’*induction* e quale sia il momento giusto per la *de-escalation* e sull’efficacia preventiva dell’immunomodulazione rispetto al “ritrattamento”. ■

## Verso il reset del sistema immunitario e la remissione a lungo termine nella sclerosi multipla: razionale e nuove opportunità

Il primo relatore del Simposio, il Prof. Antonio Uccelli (Università di Genova), ha focalizzato il suo intervento (**Il futuro dell'immunosoppressione nella sclerosi multipla: verso un approccio personalizzato del trattamento**) sulla terapia di immunosoppressione nella sclerosi multipla (SM), in particolare sulle potenzialità *evidence-based* di cladribina, un innovativo farmaco di cui recentemente l'EMA (*European Medicines Agency*) ha autorizzato la commercializzazione anche in Europa, riservandone l'indicazione alle forme recidivanti di SM in pazienti con elevata attività di malattia ([link](#)). Sulla base delle conoscenze di fisiopatologia della SM – caratterizzata da un'iniziale espansione clonale nel sangue periferico di linfociti T e B autoreattivi coesistente con un difetto della rete cellulare regolatoria della "tolleranza periferica" (*Breg, natural killer-NKreg, Treg, monociti*) – è stata preliminarmente ribadita l'importanza di una terapia precoce per sfruttare al meglio la "finestra terapeutica": si tratta di una finestra "biologica" che si rischia di perdere se si sottovalutano gli "insidiosi" sintomi d'esordio della malattia (es., parestesie, calo temporaneo del *visus*, ecc.). Nei pazienti *naïve*, le evidenze disponibili ([Merkel B, et al. Autoimmun Rev 2017](#)) appaiono convergenti nell'indicare un precoce approccio terapeutico di induzione (*induction* – ovvero un "attacco" con un farmaco immunosoppressore di elevata efficacia seguito da un "mantenimento" con farmaco immunomodulatore o anche da un "ritrattamento" con l'induttore) preferenziale alla "tra-

dizionale" strategia di *escalation*, che peraltro è ancora la strategia "di scelta" per le autorità regolatorie e i decisori politici in Europa e nel Nord America. La cladribina, già autorizzata per la tricoleucemia, sarà tra breve disponibile anche per pazienti con SM ad elevata attività. È somministrata come pro-farmaco, attivato *in vivo* per un processo di fosforilazione chinasi intracellulare particolarmente efficace nei linfociti B, che sono il bersaglio "elettivo" del farmaco, e in misura minore nei T ([Baker D, et al. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2017](#)); in altre cellule immunitarie (ad esempio, *cellule natural killer-NK, neutrofili, piastrine e monociti* – in pratica, le popolazioni cellulari dell'immunità innata) la fosforilazione è inferiore e/o tende a prevalere l'attività di defosforilazione "inattivante" (per azione di una specifica fosfatasi) per cui l'effetto depletivo è decisamente meno significativo (se non assente) e comunque del tutto temporaneo.

In particolare, come evidenziato nei *trials* registrativi (in particolare, dagli studi [ORACLE-MS](#) e [CLARITY](#) – **vedi anche, su questo numero, gli highlights dall'ECTRIMS/ACTRIMS 2017**), cladribina determina:

- una precoce e marcata riduzione dei linfociti B CD19+ (75% alla settimana 5, oltre l'80% alla settimana 13), ma discontinua con ricostituzione in tempi rapidi dei valori basali (tra le settimane 24 e 48);
- una meno marcata riduzione dei linfociti T (55% alla settimana 13 per CD4+; 48% alla settimana 48 per Cd8+), anch'essa discontinua, ma con ricostituzione più lenta (oltre la settimana 48);
- un precoce decremento anche delle cellule NK (44% alla settimana 13), seguito da una rapida ricostituzione (tra le settimane 24 e 48).

In sintesi, cladribina si dimostra un immunosoppressore per linfociti B, T e *cellule natural killer* (NK), ma con un effetto moderato, discontinuo e diversificato, talora decisamente sfumato (NK), sulle varie sottopopolazioni cellulari. Nell'insieme emerge la relativa selettività di cladribina per il sistema immunitario adattativo (immunità specifica o acquisita), con effetti molto meno marcati sull'immunità innata (Fig. 1). Inoltre, evidenze preliminari ([Mitossek-Szewczyk K, et al. J Neurol Sci 2013](#)) suggeriscono che il farmaco possa incrementare il numero delle cellule dendritiche circolanti (DC, *Dendritic Cells*), le più importanti tra le cellule presentanti l'antigene (APC, *Antigen Presenting Cells*) ai linfociti T e B, con un effetto immunomodulatorio che, almeno *in vitro*, esita in una riduzione della produzione di citochine pro-infiammatorie (TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ ) a favore di quella anti-infiammatorie (IL-10, IL-4) ([Kraus SH, et al. Int Immunopharmacol 2014](#)). Analoghi studi sperimentali evidenziano tale effetto di "modulazione positiva" anche sui monociti circolanti ([Korsen M, PLoS One 2015](#)).

Da notare che una simile azione, definibile nel complesso come di "modulazione anti-infiammatoria" o, genericamente, di *reset* del sistema immunitario, è dimostrata – ovviamente con meccanismi diversificati, compreso il "blocco" del passaggio di cellule effettrici nel sistema nervoso centrale (immunosequstrazione) e l'incremento di cellule T regolatrici, la conoscenza dei quali è potenzialmente importante nella decisione terapeutica personalizzata – anche per molti altri farmaci per la SM, quali, ad esempio: fingolimod ([Serpero LD, J Neuroimmune Pharmacol 2013](#)), natalizumab ([Krumbholz M, Neurology](#)

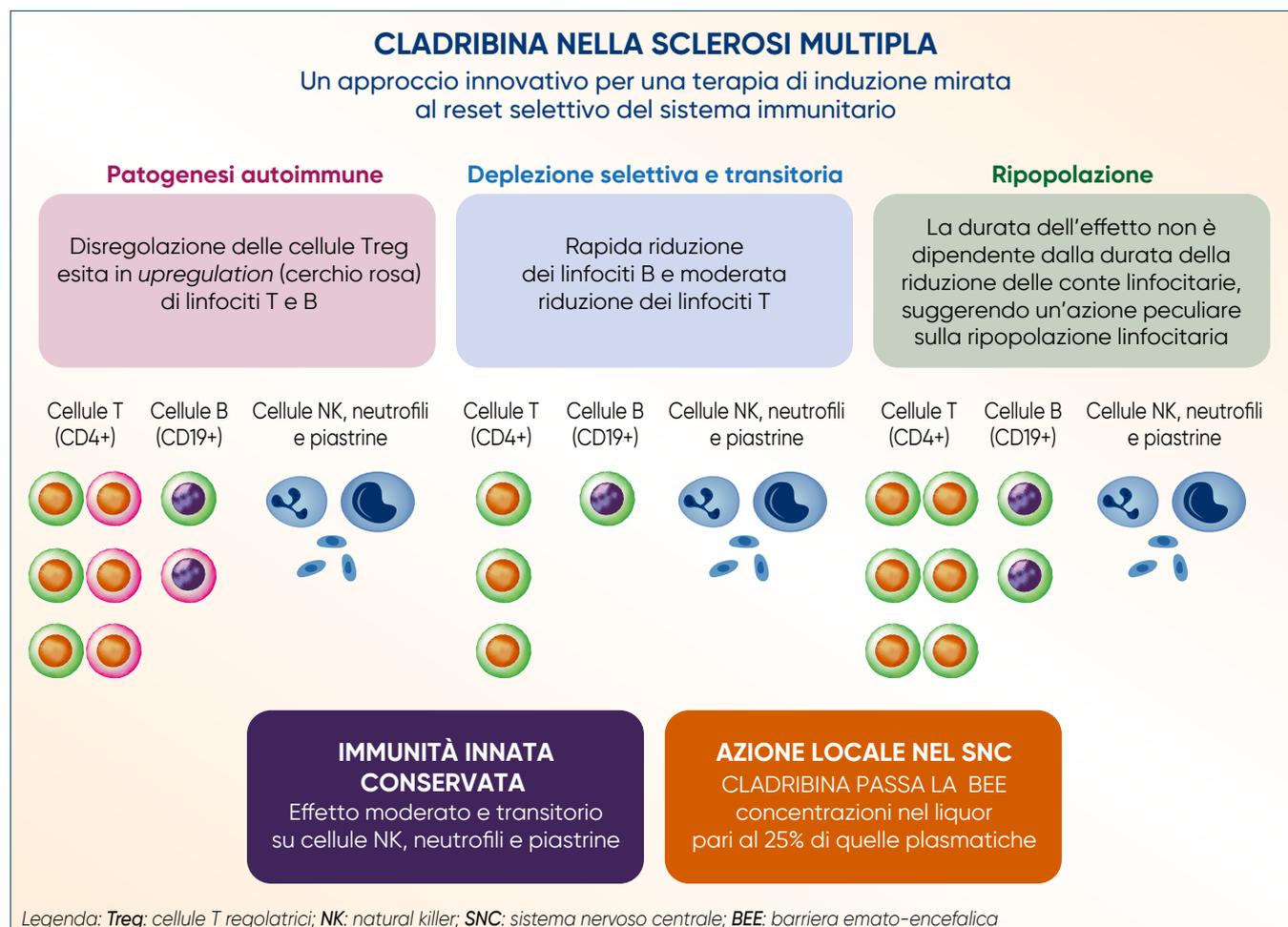
2008; Kivisäkk P, *Neurology* 2009), daclizumab (Bielekova B, *Arch Neurol* 2009; Fam S, et al. *AAN* 2016, poster 5.281), dimetilfumarato (Fox RJ, *Neurol Clin Pract* 2016; Longbrake EE, *Mult Scler* 2016), alemtuzumab (Freedman MS, *J Clin Cell Immunol* 2013; Havari E, *Immunology* 2014) e rituximab (Bar-Or A, et al. *Ann Neurol* 2010). In altri termini, sono numerosi i farmaci disponibili in grado di “modulare” il sistema immunitario. Solo alcuni di essi, tuttavia, appaiono candidabili per una “non generica” terapia di *reset* immunitario (IRT,

*Immune Reset Therapy*) che estenda la sua efficacia ben oltre il periodo di somministrazione, ovvero esiti in un controllo persistente della malattia. Tra i possibili farmaci per una IRT (in una strategia di *induction* o, teoricamente, anche in cicli ripetuti), cladibrina emerge attualmente come un presidio farmacologico del tutto innovativo per una serie di considerazioni *evidence-based*, quali:

- il meccanismo d’azione assolutamente peculiare, con un effetto complessivo di *reset* del sistema immunitario caratterizzato, in sintesi,

da una specifica, differenziata e discontinua riduzione dei linfociti B e, meno marcata, dei T, con una cinetica di decremento/ricostituzione cellulare che di fatto non impatta sull’immunità innata (“protettiva” per tumori e, in parte, infezioni!) ed esita in un *pattern* immunitario correlato ad un efficace controllo della malattia;

- uno schema posologico di fatto unico, pulsato e “a basso impatto”: cladibrina garantisce infatti il controllo della malattia con massimo 20 giorni di terapia orale nei primi due anni<sup>1</sup>;



– un profilo di sicurezza del tutto favorevole (vedi anche il [Riassunto del Caratteristiche del Prodotto](#) e ancora, su questo numero, gli *highlights* dall'ECTRIMS/ACTRIMS 2017).

Inoltre, cladribina – come sottolineato anche in fase di discussione – è potenzialmente in grado di agire anche “localmente”, ovvero nel sistema nervoso centrale, poiché supera la barriera ematoencefalica, con concentrazioni nel *liquor* fino al 25% di quelle plasmatiche ([Liliemark J. Clin Pharmacokinet 1997](#)).

In conclusione cladribina è - come recita il titolo di un recente commento editoriale pubblicato su *Nature Reviews - Neurology* - “an old newcomer for pulsed immune reconstitution in MS” potenzialmente in grado di garantire una remissione *drug-free* della malattia ([Wiendl H. Nat Rev Neurol 2017](#)).

Nel secondo intervento (**Scenari di trattamento a confronto: induction versus escalation**) il Prof. Giancarlo Comi (“San Raffaele”, Milano) ha approfondito le problematiche sulla personalizzazione dell’approccio terapeutico alla sclerosi multipla, ponendosi in una prospettiva più propriamente clinica di pratica quotidiana.

Premessa l’assoluta necessità di un trattamento precoce per *outcomes* ottimali, la decisione tra la “tradizionale” *escalation* (privilegiando la sicurezza) e *induction* (mirando prioritariamente all’efficacia) deve tener conto di una fondamentale conside-

razione preliminare, non sempre adeguatamente valutata: sicurezza ed efficacia non sono “stabili” nel tempo, ma – per cause diverse (età del paziente e/o comorbidità, per la sicurezza; progressiva aggressività della malattia, per l’efficacia) – tendono entrambe a peggiorare; in altri termini, il rapporto *safety/efficacy* è dinamico, e di questo occorre tener conto nella scelta terapeutica.

Se si opta per una terapia scalare (ancora proponibile in pazienti *naïve* con “prognosi buona” sulla base di una valutazione clinico-radiologica - tra il 30 e il 40% nell’esperienza personale), una questione chiave è cosa fare se la risposta al DMD (*disease modifying drug*) cosiddetto di prima linea (interferoni-IFN e glatiramer acetato-GA – gli “iniettabili”) si rivela subottimale o addirittura assente.

Pur tenendo conto di un possibile ruolo del dosaggio, lo *switching* tra farmaci valutati equipotenti (ovvero, da un IFN all’altro, ma anche da IFN a GA o viceversa – *switch* laterale) - quasi la regola in passato - non appare opportuno sulla base delle evidenze più recenti e considerando sia il progressivo costante arricchimento dell’armamentario disponibile, sia soprattutto che la malattia ha un’aggressività per così dire intrinseca, variabile da soggetto a soggetto e allo stato non “misurabile”/“prevedibile” con certezza assoluta. Nei *suboptimal responders* e, a maggior ragione, nei *non responders* alla “prima linea” la scelta più appropriata – basata anche

su evidenze di *real life* ([registro MSBase](#)) - appare lo *switch* verticale, passare cioè, in tempi rapidi (“ottimizzazione precoce”), ad un farmaco riconosciuto come più potente ([Prosperini L, Mult Scler 2012](#); [Castillo-Trivino T, et al. PLoS One 2011](#); [Ziemssen T, BMC Neurol 2016](#); [Salzer J, et al. Neurology 2016](#); [Spelman T, et al. ECTRIMS 2016, poster P1157](#) - rispettivamente per *switch* a: natalizumab; mitoxantrone o altro immunosoppressore; fingolimod; rituximab; dimetilfumarato, quest’ultimo da molti considerato, con teriflunomide, tra i “prima linea”). Studi recenti hanno inoltre verificato diversità di efficacia (e di sicurezza/tollerabilità) tra le alternative per lo *switch* verticale, ad esempio:

- a) da un’analisi osservazionale multicentrica italiana con metodologia di *propensity score matching*<sup>2</sup>, è emersa la superiorità di natalizumab *versus* fingolimod ([Baroncini D, et al. Mult Scler 2016](#));
- b) i dati del Registro svedese di malattia indicano rituximab come alternativa preferibile a fingolimod in caso di sospensione, per le note problematiche di sicurezza/tollerabilità, di natalizumab ([Alping P, et al. Ann Neurol 2016](#)).

Se si opta per l’*induction* (assolutamente raccomandata in pazienti con profilo prognostico sfavorevole – ben oltre il 50% nell’esperienza personale), la scelta è condizionata non soltanto dalla potenza del farmaco, correlata alla sua sicurezza, ma anche dal suo meccanismo d’azione.

<sup>2</sup> *Propensity score*: è una metodologia statistica per l’analisi dell’effetto di un trattamento sulla base di dati non sperimentali, ovvero osservati nel *real-world* (registri di malattia, studi *post-commercializzazione*) e non generati da studi clinici controllati. È la più utilizzata per ridurre i *bias* di selezione nel confronto tra gruppi negli studi osservazionali. Il procedimento di appaiamento (*matching*) consente di abbinare a ciascun soggetto trattato un soggetto di controllo (non trattato o trattato diversamente) che sia equivalente (molto simile o il più simile possibile) per indice di propensione, ovvero per la probabilità di essere assegnato al trattamento da valutare sulla base delle sue caratteristiche pre-trattamento. Si ricrea, in altri termini, una situazione “quasi sperimentale” (“quasi-randomization”), analoga a quella degli studi clinici controllati. Il *propensity score matching* appare una valida alternativa ai trials clinici, particolarmente utile sia per confermare che un trattamento è efficace non soltanto nel setting controllato degli studi clinici (*efficacy*) ma anche nella pratica clinica quotidiana (*effectiveness*), sia per un attendibile confronto *head-to-head* tra i diversi trattamenti disponibili.

Relativamente alla *safety*, va ribadito comunque il carattere “dinamico” del rapporto rischio/beneficio che, indipendentemente dal farmaco e dal paziente, è certamente più favorevole nelle fasi precoci della SM, quando prevale la componente patogenetica infiammatoria della malattia (Comi G, et al. *Lancet* 2017 - Fig. 2).

In altri termini, man mano che questa progredisce (anche in maniera subdola), si chiude progressivamente l’iniziale “finestra terapeutica” e – come da tempo dimostrato - svaniscono le opportunità di un suo efficace controllo anche con il farmaco più potente: *what is lost is not regained* (Schwid SR, et al. *Neurology* 2001; Martinelli V, et al. *Neurol Sci* 2009; Coles AJ, *J Neurol* 2006)!

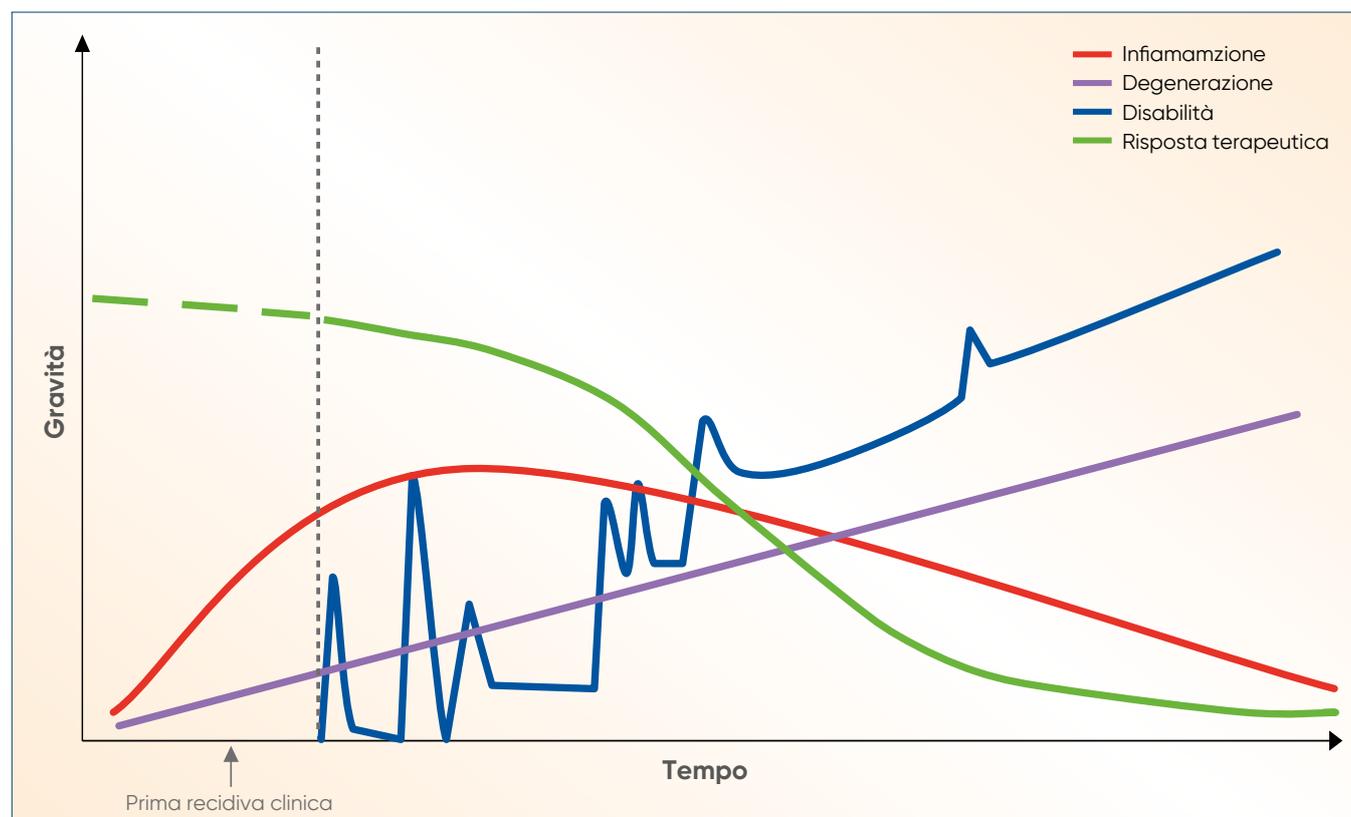
Una significativa conferma della superiore efficacia di una pronta stra-

tegia di induzione era già nei risultati di uno studio franco-italiano del 2011 (*French-Italian Mitoxantrone Interferon-beta-1b Trial Group*), che dimostravano una “drammatica” riduzione della progressione della disabilità nel braccio trattato precocemente con mitoxantrone (un farmaco di scelta frequente negli anni passati), seguito da un “mantenimento” con interferone beta-1b, rispetto ai controlli che avevano proseguito con la terapia interferonica (Edan G, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011). Analoghi risultati si erano peraltro ottenuti in uno studio statunitense con mitoxantrone e glatiramer acetato (Volmer T, *Mult Scler* 2008).

Confermata dunque l’opportunità di una strategia di induzione precoce in presenza di un sfavorevole profilo prognostico individuale, attualmen-

te la cladribina appare “l’induttore” più promettente per la sua capacità di determinare, a fronte di un profilo di sicurezza assolutamente favorevole (rilevatesi del tutto infondate le “iniziali” preoccupazioni sul rischio oncologico), un efficace (con percentuali di prevenzione di una disabilità irreversibile tra il 60 e l’80%), persistente (senza *rebound* all’interruzione) e del tutto peculiare (immunodeplezione selettiva e temporanea, con ricostituzione di un *pattern* immunitario genericamente definibile come anti-infiammatorio) anche in pazienti con malattia ad alta attività, come già ampiamente discusso nei due Simposi organizzati con il contributo di Merck Serono.

Un *follow-up* a lungo termine nella *real life* è necessario per estenderne le indicazioni. ■



**Figura 2.** Variazioni del rapporto rischio-beneficio a seconda dell’evoluzione della malattia. Il profilo del rapporto rischio-beneficio nella sclerosi multipla non è costante nel tempo; i benefici tendono ad essere maggiori nelle fasi precoci di malattia, mentre i rischi sono indipendenti dalla fase di malattia o tendono a crescere con l’età per il possibile incremento della frequenza di comorbidità (modificata da Comi G, et al. *Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. Lancet* 2017 – Comi G, presentazione SIN 2017, “Scenari di trattamento a confronto: induction versus escalation”).