

La scelta tra i farmaci di prima linea nel trattamento della sclerosi multipla: il ruolo della rapidità d'azione

Alvino Bisecco

I Clinica Neurologica, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche, Neurologiche, Metaboliche e dell'Invecchiamento - Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli

Negli ultimi 25 anni, dall'approvazione della prima terapia modificante il decorso (DMT, *Disease Modifying Therapy*) per la Sclerosi Multipla (SM), lo scenario terapeutico è notevolmente cambiato. Attualmente, infatti, sono disponibili in commercio numerose DMTs per la forma recidivante remittente di SM (SM-RR) e, per la prima volta, è stato approvato un farmaco per la SM primariamente progressiva⁽¹⁾. Nonostante non esista un trattamento curativo disponibile per la SM-RR, le strategie terapeutiche attuali mirano a ridurre il rischio di ricadute o progressione della disabilità. L'obiettivo del trattamento è cambiato drasticamente nel corso del tempo, con la crescente disponibilità di terapie altamente efficaci e con diversi meccanismi d'azione. Per questo motivo, si è passati dal concetto di riduzione dell'attività di malattia a quello di non evidenza di attività di malattia (*No Evidence of Disease Activity*, NEDA)⁽²⁾. Inoltre, il crescente armamentario terapeutico

ha portato nuove opportunità per individualizzare la terapia, dando la possibilità a medici e pazienti di poter prendere in considerazione una serie di fattori relativi alla malattia e al paziente da trattare.

Di contro, la varietà dei meccanismi d'azione, esigenze di monitoraggio, profilo di rischio ed una serie di *gap* nella conoscenza attuale sui farmaci, rendono queste valutazioni un compito molto complesso⁽³⁾. Ad oggi, infatti, ci sono ancora molte controversie riguardo all'efficacia relativa dei farmaci, ai pazienti da trattare/non trattare ed al corretto *timing* di inizio della terapia. L'eterogeneità delle forme di malattia, i cambiamenti dei criteri diagnostici nel corso degli anni⁽⁴⁾ e la recente ridefinizione dei fenotipi di malattia⁽⁵⁾, hanno reso ulteriormente difficile la comparabilità dei diversi studi effettuati per dimostrare l'efficacia dei farmaci. Inoltre, nonostante l'identificazione di molti fattori prognostici, attualmente non c'è un consenso sulla definizione di

paziente ad alto/basso rischio, utile per programmare le corrette strategie terapeutiche.

Le terapie attualmente approvate dall'EMA per la SM sono: interferone beta (IFN β) 1-a e 1-b, glatiramer acetato (GA), mitoxantrone, natalizumab, fingolimod, teriflunomide, dimetilfumarato, alemtuzumab, ocrelizumab e cladribina. Inoltre, azatioprina, ciclofosfamide, metotrexate e rituximab sono utilizzate *off-label* o approvate in alcuni Paesi. Quando si decide di iniziare una terapia per la SM, il neurologo deve scegliere la strategia terapeutica da utilizzare. Le strategie terapeutiche maggiormente utilizzate nel trattamento della SM sono quelle dell'*escalation* (iniziare con un farmaco meno efficace e gradualmente salire di efficacia in base alla risposta terapeutica) e dell'*induction* (iniziare la terapia con farmaci maggiormente efficaci alla diagnosi)⁽⁶⁾.

Il neurologo, inoltre, deve selezionare il farmaco da utilizzare provando ad identificare quello con maggio-

re probabilità di risposta nel singolo paziente. La SM, infatti, può avere un decorso clinico molto variabile nel breve e nel lungo termine tra i vari pazienti ed anche nello stesso paziente. Esistono forme estremamente attive e gravi nonostante il trattamento o, al contrario, forme molto lievi.

Per questi motivi, è necessario impostare la decisione sulla terapia da scegliere basandosi su molteplici fattori relativi al paziente (stile di vita, aderenza, desiderio di gravidanza, co-patologie, co-trattamenti), alla sua forma/attività di malattia ed ai farmaci disponibili (efficacia, sicurezza, tollerabilità).

I farmaci per la SM possono essere classificati in farmaci di I linea e di II linea. I farmaci di I linea attualmente approvati sono: IFN β (in varie formulazioni, compresa la forma pegilata), GA, teriflunomide e dimetilfumarato. I farmaci di II linea attualmente approvati sono: natalizumab, alemtuzumab, ocrelizumab, cladribina e mitoxantrone.

In questa sede, ci focalizzeremo sui fattori che influenzano la scelta dei farmaci di I linea nei pazienti affetti da SM recidivante-remittente (SM-RR) ⁽⁵⁾, con particolare riguardo alla rapidità d'azione.

Le linee guidaECTRIMS/EAN ⁽³⁾ danno alcune indicazioni riguardo all'inizio della terapia con una DMT nei pazienti con SM.

In particolare, tutte le DMTs dovrebbero essere prescritte solo in Centri specializzati per la SM, con personale specializzato ed adeguate infrastrutture, in modo da poter assicurare un appropriato monitoraggio, una valutazione a 360° e la capacità di identificare gli eventi avversi ed eventualmente agire rapidamente.

Per i pazienti affetti da sindrome clinicamente isolata (CIS) e lesioni alla RM suggestive di SM, ma che non soddisfano i criteri per la SM, dovrebbero essere consigliati IFN β o GA. Per i pazienti con SM-RR, invece, bisogna iniziare una DMT al più presto possibile, scegliendo in base ad una serie di fattori:

- caratteristiche dei pazienti e comorbidità;
- attività/gravità di malattia;
- profilo di sicurezza della DMT;
- prescrivibilità del medicinale.

In base a questi fattori, una volta identificato il paziente da sottoporre ad un trattamento di prima linea, bisogna valutare la DMT più adatta alle caratteristiche cliniche, di *neuroimaging* e personali del paziente (Fig. 1). Tra i farmaci di prima linea, esistono lievi differenze in termini di efficacia, nonostante i dati provenienti da comparazioni dirette siano molto limitati ⁽¹⁾. Una revisione sistematica dei dati *head to head* tra le varie formulazioni di IFN β ha concluso che gli IFN β ad alto dosaggio sono superiori sulla riduzione delle ricadute e gli *outcomes* di



Figura 1. Fattori da prendere in considerazione nella scelta di una terapia modificante il decorso per la sclerosi multipla (adattata e modificata da: Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Disease modifying therapies for relapsing multiple sclerosis. *BMJ*. 2016 Aug 22;354:i3518).

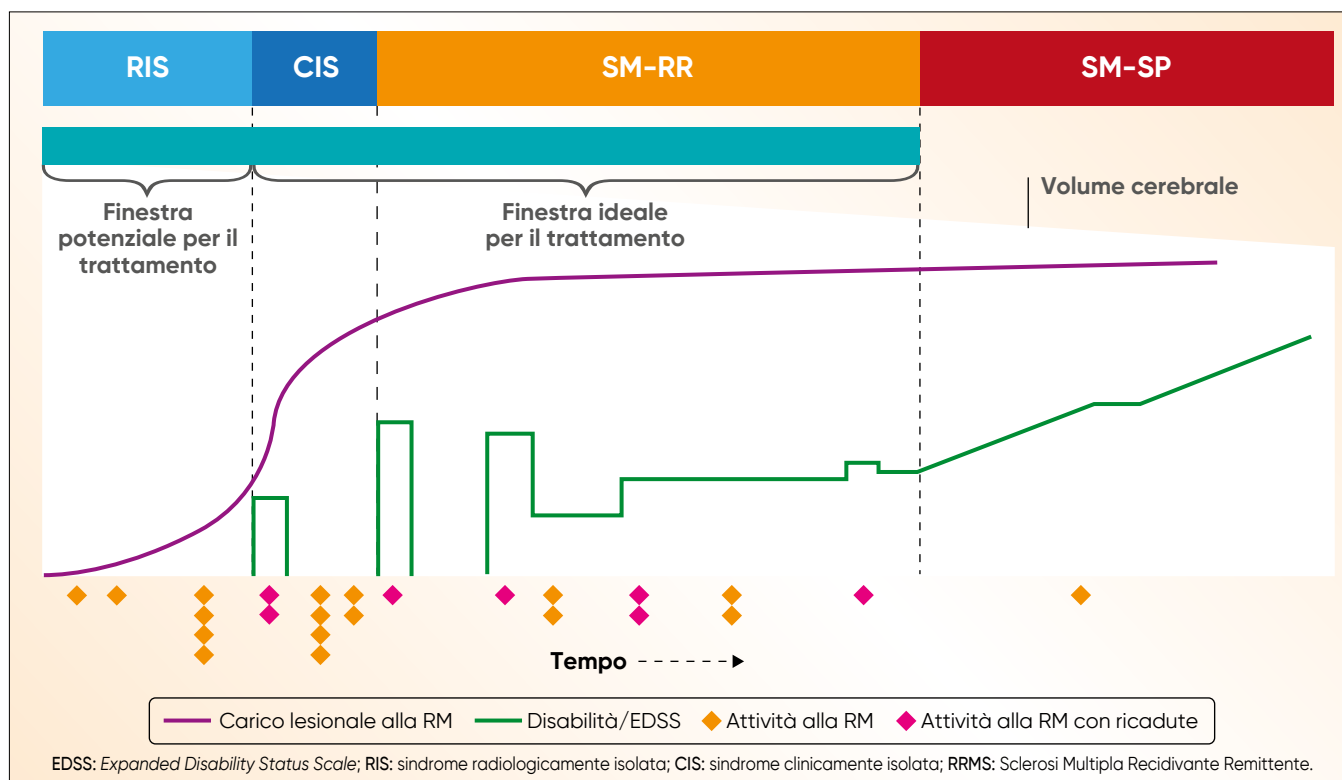


Figura 2. Timing ideale per le terapie modificanti il decorso per la Sclerosi Multipla ("finestra terapeutica"). Rappresentazione schematica degli aspetti infiammatori (ricadute cliniche, attività in RM) e neurodegenerativi (perdita di volume cerebrale, disabilità non correlata alle ricadute). La perdita di volume cerebrale inizia spesso prima dell'espressione clinica della malattia e dell'accumulo di carico lesionale. La disabilità può accumularsi sia in seguito a ricadute che indipendentemente, soprattutto nella fase secondariamente progressiva della malattia. Nell'arco della storia della malattia esiste una "finestra terapeutica ideale", e cioè una fase temporale nella quale si ha la possibilità di somministrare una terapia efficace, che si riduce con il passare del tempo dall'esordio di malattia. La "finestra terapeutica potenziale" rappresenta invece un potenziale trattamento preclinico, che potrebbe essere un obiettivo futuro. (Adattata e modificata da: Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Disease modifying therapies for relapsing multiple sclerosis. *BMJ*. 2016 Aug 22;354:i3518).

RM, ma non per le misure di disabilità ⁽⁷⁾. Un'altra revisione ha analizzato i *trial* di comparazione tra IFN β e GA, concludendo che le due DMTs hanno un'efficacia clinica simile a 24 mesi, anche se l'IFN β sembra avere un migliore effetto sugli *outcomes* di RM ⁽⁸⁾. Il *trial* TENERE, che ha confrontato IFN β 1-a 44 mcg 3/settimana e teriflunomide 14 mg, non ha mostrato alcuna differenza nel tasso di annualizzato di ricadute (*annualized relapse rate* - ARR) e nel *time to failure* (ricaduta o interruzione del trattamento) ⁽⁹⁾. Per quanto riguarda il dimetilfumarato, il *trial* registrativo CONFIRM prevedeva un braccio di riferimento con GA. Da una analisi *post-hoc* non sono

emerse differenze negli *outcomes* tra le due DMTs ⁽¹⁰⁾. Come già detto in precedenza, i confronti dei dati di efficacia derivati dai vari *trials* dei singoli farmaci sono molto difficili e presentano grosse problematiche nell'interpretazione. Tra le raccomandazioni emerse dalle linee guidaECTRIMS/EAN emerge un altro punto di notevole interesse, che è l'importanza della precocità nell'inizio della TMD ⁽³⁾: è infatti dimostrato che il trattamento precoce della SM e la riduzione rapida dell'attività di malattia (clinica e in RM) ⁽¹¹⁾ sono associati ad una riduzione della progressione della disabilità nei pazienti con SM-RR e ad una minore probabilità di conversione a SM clinicamente definita

in pazienti affetti da CIS ⁽¹²⁾. Altro motivo per trattare precocemente ed efficacemente la malattia è il concetto di finestra terapeutica: le DMTs, infatti, espletterebbero il massimo dell'efficacia nelle CIS e nelle forme precoci di SM (Fig. 2). Al fine di trattare efficacemente i pazienti, oltre alla scelta iniziale della DMT è importante monitorare attentamente la risposta terapeutica, per poter effettuare, in caso di insufficiente controllo dell'attività di malattia, opportuni *switch* terapeutici. I parametri utilizzati, in questi casi, sono clinici, di RM e/o *score* compositi derivati dalla combinazione dei precedenti ^(1,13) (la trattazione dei quali esula dallo scopo di questo articolo).

Le linee guida MAGNIMS ⁽¹³⁾ e ECTRIMS/EAN ⁽³⁾ suggeriscono, nel monitoraggio della risposta terapeutica alle DMTs, di effettuare una RM entro 6-9 mesi dall'inizio della terapia e di utilizzarla come riferimento per una successiva RM effettuata a 12 mesi. Il *timing* nell'effettuare la RM di riferimento (detto *re-baseline*) deve dipendere dal meccanismo d'azione della DMT (in particolare dalla rapidità dell'azione) e dall'attività di malattia del paziente ⁽³⁾. Da queste considerazioni deriva la necessità di tenere in considerazione, oltre al profilo di efficacia e di sicurezza, anche la rapidità delle DMTs nell'espletare la propria azione. Questo parametro è stato esplorato solo parzialmente, spesso in analisi *post-hoc* ed in modo non sistematico per le diverse DMTs di prima linea.

Rapidità d'azione dei farmaci di I linea

IFN β 1-a

- **Studio EVIDENCE** (IFN β 1-a a bassa dose settimanale vs IFN β 1-a ad alta dose ed alta frequenza): riduzione relativa del 30% del tempo

della prima ricaduta e delle lesioni attive alla RM nelle prime 24 settimane di trattamento, con il massimo effetto misurato entro i primi 2-3 mesi dall'inizio della terapia, in favore dell'IFN β 1-a ad alta dose ed alta frequenza ⁽¹⁴⁾.

- **Studio IMPROVE** (IFN β 1-a ad alta dose ed alta frequenza vs placebo): riduzione del 68% del numero di nuove lesioni Gd+ alla settimana 4 e del 53% nel numero di nuove lesioni in T2 alla settimana 8 (analisi *post-hoc*) ⁽¹⁵⁾.

GA

- **Studio europeo/canadese su parametri di RM** (GA 20 mg/ml qd vs placebo): differenze statisticamente significative nell'accumulo di nuove lesioni in T2 e Gd+ in T2 dal terzo trimestre dall'inizio della terapia ⁽¹⁶⁾.
- **Studio GALA** (GA 40 mg/ml 3 volte a settimana vs placebo): riduzione del 30% dell'ARR entro 2 mesi dall'inizio della terapia; riduzione delle nuove lesioni Gd+ e delle nuove lesioni in T2 entro 6 mesi dall'inizio della terapia (analisi *post-hoc*) ⁽¹⁷⁾.

Dimetilfumarato

- **Studio DEFINE** (dimetilfumarato 240 mg 2/die vs dimetilfumarato 240 mg 3/die vs placebo) + studio CONFIRM (dimetilfumarato 240 mg 2/die vs dimetilfumarato 240 mg 3/die vs placebo; braccio di riferimento: GA): riduzione del rischio cumulativo di ricadute entro 10 settimane dall'inizio della terapia; riduzione delle lesioni Gd+ in T1 entro 3 mesi dall'inizio della terapia (analisi *post-hoc*) ⁽¹⁸⁾.

Teriflunomide

- A nostra conoscenza, allo stato, non esistono studi che abbiano studiato specificamente la rapidità di azione del farmaco su parametri clinici o di RM. Studi di farmacocinetica ci dicono che lo *steady-state* del farmaco viene raggiunto approssimativamente a 3 mesi dall'inizio della terapia ⁽¹⁹⁾.

Conclusioni

Nella scelta tra i trattamenti di I linea, il neurologo deve tenere in considerazione una serie di fattori, dipendenti dalle caratteristiche cli-

REBINFO.IT
al tuo fianco,
con un click.

Informazioni e consigli

Device

Assistenza

Servizi

Numero Verde
800-44.44.22

Il Servizio è attivo dal lunedì al venerdì dalle 08:00 alle 18:00
Esclusivamente per assistenza tecnica

ReInfo.it: servizi, informazioni utili e consigli pratici per sostenerti ogni giorno nell'affrontare al meglio la Sclerosi Multipla.

MERCK

Materiale destinato agli Operatori Sanitari - IT/NONNI/0318/0007 - 13/03/2018

niche e di *neuroimaging* della malattia, del paziente e delle diverse DMTs. Tra i parametri da valutare, la rapidità d'azione delle DMTs ha una particolare rilevanza ai fini dell'insorgenza dell'efficacia e del successivo monitoraggio dell'attività di malattia.

Infatti, la necessità di effettuare un *re-baseline* di RM, utile per il corretto monitoraggio della malattia ed identificare precocemente i *non-re-*

sponders, impone di tenere in considerazione la rapidità d'azione del farmaco ed evitare di ristadiare la malattia del paziente prima che la DMT abbia raggiunto la sua efficacia massima.

Tenendo conto dei dati sulla rapidità di efficacia attualmente presenti in letteratura, per l'IFN β , il dimetil-fumarato e la teriflunomide la RM di *re-baseline* dovrebbe essere effettuata a 3-6 mesi dall'inizio della te-

rapia, mentre per il GA si consiglia di attendere 9-12 mesi ⁽²⁾. La maggior parte di questi dati deriva, però, da studi *post-hoc* e quindi da *trials* non disegnati per studiare questo parametro.

I prossimi *trials* dovrebbero tener conto della rilevanza del parametro della rapidità d'azione delle DMTs per la SM e essere progettati al fine di misurare correttamente anche questo fattore ■

Bibliografia

1. Tintore M, Vidal-Jordana A, Sastre-Garriga J. Treatment of multiple sclerosis - success from bench to bedside. *Nat Rev Neurol*. 2018 Oct 12. doi: 10.1038/s41582-018-0082-z.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278-86.
6. Sedal L, Winkel A, Laing J, et al. Current concepts in multiple sclerosis therapy. *Degener Neurol Neuromuscul Dis*. 2017 Sep 28;7:109-125.
7. Oliver BJ, Kohli E, Kasper LH. Interferon therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of the comparative trials. *J Neurol Sci*. 2011;302(1-2):96-105.
8. La Mantia L, Di Pietrantonj C, Rovaris M, et al. Comparative efficacy of interferon β versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015; 86(9):1016-20.
9. Vermersch P, Czonkowska A, Grimaldi LM, et al; TENERE Trial Group. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler*. 2014;20(6):705-16.
10. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al; CONFIRM Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *New Engl J Med*. 2012;367(12):1087-97.
11. Edan G, Kappos L, Montalbán X, et al; BENEFIT Study Group. Long-term impact of interferon beta-1b in patients with CIS: 8-year follow-up of BENEFIT. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014; 85(11):1183-9.
12. Ziemssen T, De Stefano N, Sormani MP, et al. Optimizing therapy early in multiple sclerosis: An evidence-based view. *Mult Scler Relat Disord*. 2015;4(5):460-469.
13. Wattjes MP, Rovira À, Miller D, et al; MAGNIMS Study Group. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis-establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nature Rev Neurol*. 2015;11(10): 597-606.
14. Schwid SR, Panitch HS. Full results of the Evidence of Interferon Dose-Response-European North American Comparative Efficacy (EVIDENCE) study: a multicenter, randomized, assessor-blinded comparison of low-dose weekly versus high-dose, high-frequency interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *Clin Ther*. 2007; 29(9):2031-48.
15. De Stefano N, Sormani MP, Stubinski B, et al. Efficacy and safety of subcutaneous interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: further outcomes from the IMPROVE study. *J Neurol Sci*. 2012;312(1-2):97-101.
16. Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. *Ann Neurol*. 2001;49(3):290-7.
17. Davis MD, Ashtamker N, Steinerman JR, Knappertz V. Time course of glatiramer acetate efficacy in patients with RRMS in the GALA study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017; 4(2):e327.
18. Kappos L, Giovannoni G, Gold R, et al; DEFINE and CONFIRM study investigators. Time course of clinical and neuro-radiological effects of delayed-release dimethyl fumarate in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2015;22(4):664-71.
19. Aly L, Hemmer B, Korn T. From Leflunomide to Teriflunomide: Drug Development and Immunosuppressive Oral Drugs in the Treatment of Multiple Sclerosis. *Curr Neuropharmacol*. 2017; 15(6):874-891.