

Razionale della terapia di induzione e della terapia incrementale nei pazienti affetti da sclerosi multipla

Assunta Bianco

Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Introduzione

I farmaci impiegati nel trattamento della Sclerosi Multipla (SM) possono essere suddivisi in due categorie: quelli che hanno l'obiettivo di modificare il decorso e l'evoluzione della malattia, i cosiddetti farmaci modificanti il decorso della malattia (DMDs), e quelli finalizzati a ridurre i sintomi, i cosiddetti trattamenti sintomatici, che includono la terapia steroidea ad alte dosi in pazienti con ricaduta di malattia e tutti i farmaci utilizzati per la spasticità, i farmaci anti-fatica e i farmaci per i disturbi urinari e intestinali. Tra i DMDs, ad oggi sono stati approvati almeno 15 farmaci diversi per il trattamento delle forme recidivanti-remittenti, un ampio ventaglio terapeutico che permette di personalizzare la cura in base all'attività di malattia e alle esigenze del singolo paziente.

Nel trattamento della SM vengono utilizzate due differenti strategie terapeutiche con diversi DMDs in base all'aggressività e all'attivi-

tà di malattia del singolo paziente: la terapia di induzione e la terapia incrementale. La terapia incrementale, *escalation therapy*, è l'approccio più tradizionale e più conservativo nella gestione della malattia, con rischi minori legati agli effetti collaterali dei farmaci. Si inizia di solito con i farmaci definiti di prima linea (interferoni, glatiramer acetato, teriflunomide, dimetilfumarato e in alcuni casi anche con fingolimod) e si verifica periodicamente l'attività di malattia con controlli clinici e radiologici per determinare la non-risposta o la risposta parziale alla terapia al fine di valutare tempestivamente un cambio terapeutico verso terapie più efficaci (natalizumab, ocrelizumab); queste terapie, però, necessitano di una somministrazione continua per poter mantenere gli effetti terapeutici desiderati.

La terapia di induzione, *induction therapy*, si propone di iniziare con il farmaco più efficace, anche se comporta maggiori rischi in termini di

effetti collaterali, con l'obiettivo di ridurre o annullare l'attività di malattia. A una fase di terapia di induzione può seguire una fase di mantenimento dell'effetto terapeutico, ottenuto con terapie meno potenti. Alcune di queste nuove terapie sono state denominate terapie da immuno-ricostituzione per il loro effetto di ricostituzione sul sistema immunitario. Alemtuzumab e il trapianto autologo di cellule staminali sono considerate terapie da immuno-ricostituzione non specifiche perché agiscono sia sull'immunità adattativa che, in misura minore, sull'immunità innata, mentre cladribina viene definita terapia da immuno-ricostituzione selettiva, perché agisce sull'immunità adattativa. Queste terapie si caratterizzano per brevi periodi di trattamento attivo, mantenendo però un'efficacia a lungo termine proprio perché l'immuno-ricostituzione "resetta" le popolazioni cellulari con un *trend* verso le cellule regolatorie e un *milieu* meno infiammatorio.

Terapie di induzione

Il concetto di terapia di induzione con un farmaco potente seguita da una terapia di mantenimento per ottenere una remissione di malattia a lungo termine è un approccio terapeutico derivato dalle terapie oncologiche. Per esempio in alcuni settori dell'onco-ematologia come nella leucemia linfoblastica acuta, l'utilizzo di regimi terapeutici di induzione associati a combinazione di trapianto di midollo osseo e farmaci citotossici ha aumentato la sopravvivenza dell'80% a 5 anni per una malattia che fino a qualche decennio fa era rapidamente fatale.

Analogamente, nella SM la terapia di induzione significa semplicemente iniziare il trattamento più potente sul sistema immunitario per garantire il più precocemente possibile una remissione di malattia o meglio la *No Evidence of Disease Activity* (NEDA) e quindi diminuire la disabilità a lungo termine, prima di utilizzare altre terapie immunosoppressive o immunomodulanti che potrebbero lasciare un'impronta irreversibile sul sistema immunitario. Queste terapie, per il profilo di rischio di effetti collaterali, vengono ad essere utilizzate in pazienti con esordio altamente aggressivo per cercare di prevenire, il prima possibile, danni strutturali precoci correlati all'infiammazione che portano inevitabilmente a demielinizzazione e, in ultimo, a perdita assonale.

Trattamento precoce

Nelle ultime due decadi, grazie alla combinazione di studi epidemiologici, radiologici e interventistici con il farmaco, si è definito il concetto della terapia precoce (*early treatment*) per prevenire l'accumulo di disabilità e il rischio di transizione a

forme secondariamente progressive. A oggi, infatti, i fattori prognostici associati con un alto rischio di disabilità a lungo termine sono ben caratterizzati: il numero di ricadute cliniche e il numero di nuove lesioni alla RMN, soprattutto al midollo spinale, nei primi due anni di malattia correlano con una disabilità maggiore raggiunta in tempi più brevi.

I pazienti candidati alla strategia di induzione, alla luce del profilo di rischio e della maneggevolezza dei farmaci induttori, dovrebbero essere quelli con fattori prognostici negativi: pazienti giovani, con malattia altamente attiva definita come 2 o più ricadute nell'ultimo anno, pazienti con ricaduta severa che porta a una disabilità con un punteggio >4 all'EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) o pazienti che presentano un peggioramento alla scala EDSS di più di due punti dopo la ricaduta e contemporaneamente la presenza di lesioni captanti gadolinio alla RMN.

Un algoritmo semplice proposto dal gruppo MAGNIMS si potrebbe utilizzare nella *routine* clinica per definire e caratterizzare i pazienti con peggioramento della disabilità in base all'attività clinica e radiologica di malattia durante il primo anno di terapia con un DMD di prima linea. Il seguente algoritmo è stato proposto sulla base di uno studio che ha coinvolto 1.280 pazienti *naïve* trattati almeno per un anno con un interferone e con *follow-up* di almeno 24 mesi. Da questa popolazione sono emerse tre categorie di pazienti sulla base alla risposta terapeutica:

- **Pazienti con score 0:** definiti come pazienti con 0 ricadute e 0-2 nuove lesioni in T2 alla RMN che si caratterizzano per una bassissima probabilità di aumento della disabilità

nei due anni successivi, pur mantenendo la stessa terapia.

- **Pazienti con score 1:** definiti come pazienti con 0 ricadute e almeno 3 nuove lesioni in T2 o 1 ricaduta clinica e 0-2 nuove lesioni in T2 alla RMN; il 22% di questi pazienti aumentano la disabilità alla scala EDSS nei due anni successivi.
- **Pazienti con score 2:** definiti come pazienti con almeno 2 ricadute o pazienti con una ricaduta e più di 3 nuove lesioni in T2 alla RMN; il 29% di questi pazienti aumenta la disabilità alla scala EDSS durante il primo anno di terapia con DMD. Proprio per questo gruppo di pazienti potrebbe essere vantaggioso lo *shift* precoce a terapie di seconda linea oppure verso una terapia induttiva.

Ad oggi i trattamenti utilizzati nella SM con effetto induttivo sono mitoxantrone, alemtuzumab, cladribina e il trapianto autologo di cellule staminali.

Mitoxantrone

È stato il primo farmaco utilizzato come terapia induttiva nella SM; è un antracenedione scoperto nel 1978 e utilizzato in ambito oncologico nel cancro al seno avanzato, nel linfoma non Hodgkin, nella leucemia linfoblastica acuta, nella leucemia mieloide cronica e nel carcinoma ovarico. Il farmaco agisce come un immunosoppressore non selettivo interferendo sullo sviluppo delle cellule B e T proliferanti e non sulle cellule progenitrici con un effetto di lunga durata indipendente dall'ultima dose somministrata. Dall'ottobre del 2000 è stato approvato dalla FDA per le forme remittenti-ricidivanti in peggioramento e per le forme progressive con ricadute con una schedula di somministrazione di 12 mg/m² ogni

tre mesi per una dose cumulativa massima di 140 mg/m²; purtroppo il profilo di rischio importante (leucemia acuta, cardiotoxicità e amenorrea) ne ha limitato il suo utilizzo e oggi, nonostante l'ottimo profilo di efficacia, non è raccomandato nella pratica clinica

Trapianto autologo di cellule staminali (HSCT)

È la più aggressiva terapia di induzione utilizzata per la SM. Prevede un regime di condizionamento con terapie immunosoppressive molto potenti seguito dal trapianto di cellule staminali autologhe. Tra i regimi di condizionamento possono essere utilizzati il BEAM (carmustina, etoposide, citarabina e melphalan) oppure, con maggior frequenza negli ultimi anni, viene utilizzato un regime meno intenso con ciclofosfamide e immunoglobuline policlonali anti-timociti.

Una metanalisi di circa 15 studi, comprendenti in totale 764 pazienti affetti da SM trattati con trapianto autologo di cellule staminali, ha integrato risultati di efficacia e di tollerabilità con un 23% di pazienti che andavano incontro a progressione di disabilità e il 68% dei pazienti mantenevano il NEDA-3 a 5 anni dalla procedura. In questa metanalisi il tasso di mortalità si assestava al 2,1%, dato quest'ultimo che si sarebbe abbassato negli ultimi anni come confermato da un recente studio randomizzato e controllato che ha comparato un gruppo di pazienti trattati con HSCT rispetto a pazienti trattati con DMDs; quest'ultimo gruppo, molto eterogeneo, comprendeva 9 pazienti trattati con glatiramer acetato, 7 pazienti con IFN β , 1 paziente con teriflunomide, 14 con dimetilfumarato, 21 pazien-

ti con natalizumab e 2 pazienti con rituximab. L'*endpoint* primario dello studio è stato la progressione della disabilità confermata a 6 mesi. Solo 3 pazienti su 52 totali che avevano ricevuto il trapianto hanno mostrato progressione di disabilità vs 34 su 51 dei pazienti trattati con DMDs; inoltre il 90,3% dei pazienti sottoposti a trapianto non presentava evidenza di attività di malattia a 2 anni vs il 25,3% del gruppo trattato con DMDs. Il beneficio si manterrebbe nel lungo termine con il 78,5% di NEDA-3 nel gruppo dei trapianti vs il 3% nel gruppo DMD. In questo *trial*, infine, non ci sono stati decessi nel gruppo dei trapiantati, confermando l'abbassamento del tasso di mortalità ridotto negli ultimi anni a meno dell'1%. Il trapianto dovrebbe essere dunque considerato come scelta terapeutica nei pazienti con elevata attività di malattia.

Alemtuzumab

È un anticorpo monoclonale umanizzato anti-CD52, inizialmente utilizzato nel trattamento della leucemia linfocitica cronica, in Europa è stato approvato per il trattamento delle forme attive di SM, mentre negli USA, la FDA ne ha riservato il suo utilizzo solo nei pazienti con risposta inadeguata a due o più farmaci.

Il CD52 è una molecola di superficie presente su tutti i linfociti ma in minor misura anche sulle cellule dell'immunità innata come monociti, macrofagi, eosinofili, cellule *Natural Killer* e neutrofili. Le cellule staminali ematopoietiche non esprimono il CD52 e garantiscono quindi la ricostituzione immunologica dopo il trattamento. Alemtuzumab porta a una deplezione di lunga durata di tutti linfociti attraverso tre diversi meccanismi di

azione: citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente, citotossicità complemento-dipendente e, in minor misura, tramite apoptosi.

Per la schedula di somministrazione e i benefici di lunga durata viene classificato come terapia da immuno-ricostituzione. Un ciclo completo di alemtuzumab comprende un primo ciclo di terapia il primo anno con 12 mg/die per 5 giorni, seguito da un ciclo di tre giorni il secondo anno.

L'effetto sull'immunità adattativa e sulla ricostituzione è molto diverso tra i vari sottotipi cellulari. Le cellule B della memoria in media ripopolano in 3-6 mesi dopo la terapia e mostrano un incremento del 124-165% rispetto al basale dopo un anno dal trattamento. Le cellule T CD8 ritornano ai valori bassi della norma dopo 9-12 mesi, mentre i linfociti T CD4 si ricostituiscono molto lentamente con una deplezione che può durare per molti anni. Una deplezione di lunga durata si ha anche nei linfociti T pro-infiammatori CD20 positivi, mentre i monociti raggiungono i valori del basale dopo circa 3 mesi. La ripopolazione delle cellule B più veloce rispetto alle cellule T è probabilmente responsabile dell'espansione di cellule B non regolate da cellule T con produzione anticorpale in risposta ad antigeni *self* e quindi all'insorgenza di malattie autoimmuni, anche se non vi è ad oggi una chiara correlazione tra la cinetica di ripopolazione delle cellule B e l'esordio di malattie autoimmuni. La ricostituzione delle cellule T dipende invece dall'espansione di una minoranza di cellule T circolanti che non sono state bersaglio della risposta terapeutica e dalla ripopolazione delle cellule del midollo osseo dalle cellule site negli organi linfoidi primari e nel timo, con espansione

di cellule T regolatorie con funzioni soppressive. Il beneficio di lunga durata di alemtuzumab potrebbe inoltre derivare dal cambiamento dell'ambiente anti-infiammatorio citochinico indotto.

Gli studi registrativi di fase III di alemtuzumab sono stati il CARE-MS I, dove sono stati inclusi pazienti affetti da SM-RR *naïve* al trattamento che sono stati randomizzati a ricevere alemtuzumab ($n=376$) o IFN β -1a 44 mcg tre volte a settimana ($n=187$). Alemtuzumab riduceva del 55% il tasso annualizzato di ricadute (ARR) (alemtuzumab 0,18 vs IFN β -1a 0,39). La disabilità confermata a 6 mesi all'EDSS era dell'8% nel gruppo dei pazienti trattati con alemtuzumab vs l'11% nel gruppo trattato con IFN β . Alemtuzumab riduceva inoltre la proporzione dei pazienti con lesioni attive e nuove lesioni o lesioni aumentate di volume in T2 alla RMN, nonché riduceva la perdita di volume cerebrale medio, mentre il NEDA-3 in due anni è stato mantenuto dal 39% dei pazienti. I dati dello studio di estensione a 5 anni hanno evidenziato che la maggior parte dei pazienti (68,5%) ha mantenuto la risposta clinica senza ricevere un trattamento aggiuntivo, mentre il 22,1% riceveva un terzo ciclo, l'8% dei pazienti due ulteriori cicli e l'1,4% tre cicli aggiuntivi. La percentuale dei pazienti in NEDA-3 è stata del 62% nel terzo anno, del 60% nel quarto anno e del 62% nel quinto anno di estensione.

Il CARE-MS II è stato invece condotto in pazienti precedentemente trattati con un DMD: 426 pazienti sono stati randomizzati a ricevere alemtuzumab mentre 202 pazienti sono stati randomizzati a ricevere IFN β -1a sc tre volte a settimana. Alemtuzumab, anche in questi pazienti, ridu-

ceva l'ARR del 49% (alemtuzumab 0,26 vs IFN β 0,53) e la disabilità confermata a sei mesi alla scala EDSS era del 42% (alemtuzumab 13% vs IFN β 21%). Gli stessi dati sono stati confermati alla RMN sulle lesioni attive, sulle nuove lesioni in T2, sulle lesioni aumentate di volume e sulla riduzione del volume cerebrale medio.

I pazienti NEDA-3 a due anni erano del 39%. I dati dello studio di estensione a 5 anni hanno confermato l'efficacia a lungo termine con il 53% dei pazienti in NEDA-3 al terzo anno, il 54% al quarto anno, il 58% al 5° anno e il 27% dopo 5 anni.

Il profilo di sicurezza di alemtuzumab emerso durante gli studi registrativi ha evidenziato nella maggior parte dei pazienti reazioni legate all'infusione con un 3% di reazioni serie; inoltre, per il rilascio di citochine massivo indotte dalla necrosi cellulare, molti dei pazienti sperimentavano la riesacerbazione dei sintomi della SM; questi effetti sono stati mitigati con terapia di profilassi con steroidi ad alte dosi e terapia anti-instaminica. La terapia con alemtuzumab è correlata con lo sviluppo di malattie autoimmuni secondarie nel 48% dei pazienti con un *follow-up* medio di 7 anni; più del 40% dei pazienti sviluppa autoimmunità tiroidea sia in termini di iper- che ipotiroidismo, il 3,4% dei pazienti porpora trombocitopenica autoimmune mentre il 2% dei pazienti ha sviluppato nefropatia immuno-mediata, inclusi casi di malattia di Goodpasture e nefropatia membranosa, per la quale due pazienti hanno necessitato di trapianto renale. I disordini autoimmuni si sviluppano frequentemente dopo il 2-3° anno dal primo ciclo di terapia ma possono insorgere anche nel lungo termine; per tale motivo il

management del profilo di rischio include esami ematici e analisi delle urine per 48 mesi dall'ultima infusione di farmaco. È inoltre presente un'aumentata suscettibilità alle infezioni erpetiche, soprattutto nei primi mesi post-infusione; per tale motivo è indicata profilassi anti-erpetica dall'inizio del trattamento e per alcuni mesi dopo la terapia, almeno fino a quando i linfociti non aumentano sopra i $200 \times 10^9/l$.

Nel *post-marketing* il profilo di rischio infettivo ha evidenziato meningiti da *Listeria* per cui è raccomandato seguire prima dell'inizio della terapia delle indicazioni nutrizionali per ridurre il serbatoio di *Listeria* intestinale.

Nel *post-marketing* sono stati anche descritti casi anemia emolitica, alopecia, sindrome miastenica, disturbi respiratori inclusi alveolite emorragica, sindrome emofagocitica e un caso di PML.

Dal 12 aprile 2019 è in corso una revisione EMA in seguito a nuove segnalazioni di patologie immuno-mediate e di problemi cardiovascolari; come misura temporanea, mentre la revisione è in corso, il trattamento con alemtuzumab deve essere avviato solo negli adulti con SM altamente attiva, nonostante il trattamento con almeno due DMDs o dove altre terapie modificanti la malattia non possono essere utilizzate.

Cladribina

È un analogo nucleosidico della deossadenosina. Una sostituzione del cloro nell'anello purinico protegge cladribina dalla degradazione da parte dell'adenosina deaminasi e aumenta così il tempo di permanenza intracellulare del profarmaco cladribina. La successiva fosforilazione di cladribina alla forma trifosfato

attiva, 2-clorodeossadenosina trifosfato (Cd-ATP), è particolarmente efficace nei linfociti, a causa dei livelli costitutivamente elevati di deossicitidina-chinasi (dCK) e ai livelli relativamente bassi di 5'-nucleotidasi (5'-NTasi). Un rapporto dCK/5'-NTasi elevato favorisce l'accumulo di Cd-ATP e rende i linfociti T e B in divisione particolarmente suscettibili alla morte cellulare. A causa di un rapporto dCK/5'-NTasi più basso, altre cellule di origine midollare sono meno interessate dei linfociti. Variazioni dei livelli di espressione di dCK e 5'-NTasi tra sottotipi di cellule immunitarie potrebbero spiegare le differenze di sensibilità delle cellule immunitarie a cladribina.

A causa di questi livelli di espressione, le cellule del sistema immunitario innato sono meno colpite delle cellule del sistema immunitario acquisito.

Il meccanismo d'azione principale del Cd-ATP che induce apoptosi ha effetti diretti e indiretti sulla sintesi del DNA e sulla funzione mitocondriale. Nelle cellule in divisione, il Cd-ATP interferisce con la sintesi del DNA tramite l'inibizione della ribonucleotide reductasi e compete

con la deossadenosina trifosfato per l'incorporazione nel DNA da parte delle DNA polimerasi. Nelle cellule in fase di riposo, cladribina induce rotture del DNA a singola elica, consumo rapido di nicotinamide adenina dinucleotide, deplezione di ATP e morte cellulare. Vi è evidenza che cladribina possa indurre anche apoptosi diretta dipendente e indipendente dalla caspasi tramite il rilascio di citocromo-c e fattori di induzione dell'apoptosi nel citosol delle cellule non in divisione.

Il trattamento con cladribina orale determina una rapida riduzione delle cellule T CD4+ e CD8+ circolanti. Le cellule T CD8+ presentano una riduzione meno marcata e un recupero più rapido rispetto alle cellule T CD4+, con conseguente riduzione temporanea del rapporto CD4/CD8. Cladribina riduce, inoltre, le cellule B CD19+ e soprattutto le cellule B della memoria e le cellule B dei centri germinativi, mentre non ha come *target* le plasmacellule.

Cladribina ha un effetto minore anche sulle cellule dell'immunità innata e soprattutto sulle cellule *Natural Killer* CD16+/CD56+ e sui monociti che a loro volta presentano

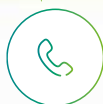
un recupero più rapido delle cellule T CD4+. La riduzione di neutrofilii, piastrine ed eritrociti è invece modesta e transitoria. Cladribina può inoltre attraversare la barriera emato-encefalica con una concentrazione nel liquido cerebrospinale del 25% rispetto a quella plasmatica; questo meccanismo potrebbe sostenere la sua azione diretta anche nel sistema nervoso centrale.

L'efficacia e la sicurezza clinica di cladribina orale sono state valutate in uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (CLARITY) in 1.326 pazienti con SM-RR. L'obiettivo dello studio è stata la valutazione dell'efficacia di cladribina vs placebo nel ridurre il tasso annualizzato di recadute (ARR), nel rallentare la progressione della disabilità e nel ridurre le lesioni attive misurate alla RMN. I pazienti hanno ricevuto placebo (n=437) o cladribina alla dose cumulativa di 3,5 mg/kg (n=433) o 5,25 mg/kg di peso corporeo (n=456) durante le 96 settimane di studio (2 anni) suddivisa in due cicli di trattamento. I pazienti randomizzati alla dose cumulativa di 3,5 mg/kg hanno ricevuto un primo ciclo di trattamento alle settima-



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.



ne 1 e 5 del primo anno e un secondo ciclo di trattamento alle settimane 1 e 5 del secondo anno. I pazienti randomizzati alla dose cumulativa di 5,25 mg/kg hanno ricevuto trattamenti aggiuntivi alle settimane 9 e 13 del primo anno. La maggior parte dei pazienti del gruppo placebo (87,0%) e dei gruppi di trattamento con cladribina 3,5 mg/kg (91,9%) e 5,25 mg/kg (89,0%) ha completato le 96 settimane dello studio. I pazienti dovevano aver presentato almeno 1 recidiva nei 12 mesi precedenti l'arruolamento. Oltre i 2/3 dei pazienti dello studio non erano stati precedentemente trattati per la SM con DMDs. I restanti pazienti erano stati trattati in precedenza con IFN β -1a, IFN β -1b, glatiramer acetato o natalizumab. Rispetto ai pazienti che hanno ricevuto placebo, i pazienti con SM-RR che hanno ricevuto cladribina 3,5 mg/kg hanno presentato miglioramenti statisticamente significativi nel tasso annualizzato di ricadute, nella percentuale di pazienti liberi da ricadute durante le 96 settimane, nella percentuale di pazienti liberi da disabilità confermata durante le 96 settimane e nel tempo alla progressione dell'EDSS confermato a 3 mesi.

L'ARR è stato dello 0,14 per il gruppo di pazienti trattati con la dose di 3,5 mg/kg, dello 0,15 nei i pazienti trattati con la dose di 5,25 mg/kg e dello 0,33 nel gruppo placebo. I pazienti liberi da ricadute nel gruppo trattato erano, rispettivamente, dell'80% e del 79% rispetto al 60,5% del gruppo placebo, con un più basso rischio di progressione della disabilità a 3 e 6 mesi. I pazienti con NEDA-3 dopo due anni erano il 44% nel gruppo di trattamento 3,5mg/kg, il 46% nel gruppo a dose più alta e il 16% nel gruppo placebo.

Le analisi di efficacia *post-hoc* per sottogruppi sono state condotte nei pazienti con elevata attività di malattia trattati con cladribina alla dose cumulativa raccomandata di 3,5 mg/kg. Questi includevano sia pazienti con 1 recidiva nell'anno precedente e almeno 1 lesione Gd+ in T1 o 9 o più lesioni in T2 durante la terapia con altri DMDs, sia pazienti con 2 o più recidive nell'anno precedente, in trattamento o meno con DMDs. Nelle analisi dei dati CLARITY è stato osservato un effetto coerente del trattamento sulle ricadute, con un ARR compreso tra 0,16 e 0,18 nei gruppi cladribina e tra 0,47 e 0,50 nel gruppo placebo.

Dei 1.184 pazienti che avevano completato lo studio CLARITY, 867 pazienti sono stati arruolati nello studio CLARITY *Extension*. In questo studio di estensione, l'ARR è rimasto basso nei pazienti che nello studio CLARITY erano stati trattati con la dose di 3,5 mg/kg (ARR 0,14) indipendentemente dal fatto che fossero stati randomizzati a continuare cladribina orale 3,5 mg/kg (ARR 0,15) o placebo (ARR 0,10). Nello studio di estensione la percentuale dei pazienti liberi da attività di malattia era del 76% nel gruppo placebo e dell'81% nel gruppo dei pazienti trattati, mentre il 77% dei pazienti nel gruppo placebo è rimasto libero da progressione di disabilità confermata a 3 mesi all'EDSS vs il 77% dei pazienti nel gruppo trattato. Lo studio ORACLE è stato invece condotto su 903 pazienti con un primo attacco di malattia con l'*endpoint* primario di stabilire il tasso di conversione a SM clinicamente definita, con il 67% dei pazienti nel gruppo trattato con la dose di 3,5 mg/kg e del 62% dei pazienti nel gruppo a dose più alta. La schedula di somministrazione di

cladribina prevede una dose raccomandata cumulativa di 3,5 mg/kg di peso corporeo in 2 anni, somministrata come 1 ciclo di trattamento da 1,75 mg/kg per anno. Ogni ciclo consiste di 2 settimane di trattamento, una all'inizio del primo mese e una all'inizio del secondo mese dell'anno di trattamento corrispondente. Ogni settimana di trattamento consiste di 4 o 5 giorni in cui il paziente assume 10 o 20 mg (una o due compresse) come singola dose giornaliera, in base al peso corporeo.

La somministrazione orale di cladribina è ben tollerata e non è associata ad alcun sintomo. La linfopenia è correlata al meccanismo di azione del farmaco, di solito si tratta di linfopenie lievi-moderate (grado 0 o 1) che recuperano dopo 48 settimane dall'inizio del trattamento. Negli studi registrativi, la linfopenia severa (grado 3 o 4) alla fine del secondo anno è stata osservata solo nel 2,3% dei pazienti; questa percentuale si abbassa allo 0,8% se all'inizio del secondo anno di trattamento i pazienti hanno linfopenia di grado 0 o 1. Per tale motivo si raccomanda di iniziare la terapia solo con conta linfocitaria normale e di ritrattare nel secondo anno solo pazienti con linfopenia di grado 0-1 ($\geq 0,8 \times 10^9$ cell/l); il trattamento deve essere dunque posticipato di sei mesi in pazienti con linfopenia $<$ di 0,8 e dopo questo periodo di tempo se non si è avuta la ripresa, il paziente non deve essere più trattato. La conta linfocitaria è inversamente correlata con lo sviluppo di infezioni; le più frequenti osservate negli studi registrativi sono le riattivazioni erpetiche, soprattutto nei pazienti con linfopenia di grado 3 o 4. Non sono stati riportati casi di PML negli studi con cladribina orale nei pazienti trattati per la SM.

Per quanto riguarda lo sviluppo di neoplasie, i dati nel lungo termine confermano un tasso di incidenza standard (SIR) uguale alla popolazione generale e paragonabile agli altri DMDs. I dati sulla teratogenicità umana e la clastogenicità non sono ancora ben definiti; cladribina, inibendo la sintesi del DNA, non può essere somministrata durante la gravidanza e si consiglia sia alle donne che agli uomini di utilizzare una contraccezione attiva per almeno 6 mesi dopo l'ultima dose; dopo questo periodo si può pianificare la gravidanza.

Conclusioni

La terapia di induzione o le terapie da immuno-ricostituzione includono periodi di somministrazione bre-

vi a fronte del controllo dell'attività di malattia nel lungo termine che vanno ben oltre il periodo di trattamento attivo.

Riassumendo, nei pazienti trattati con alemtuzumab la remissione nel lungo termine si ha nel 58-68,5% dei pazienti dopo un ciclo completo di terapia senza necessità di trattamenti aggiuntivi come riportato dai dati degli studi di estensione a 5 anni degli studi registrativi, mentre dopo terapia con cladribina, dagli studi registrativi emerge che il 75, 1% dei pazienti non presenta nuove ricadute di malattia nel terzo e nel quarto anno dopo il trattamento.

Le terapie di induzione hanno il vantaggio, per le donne affette da SM, di poter pianificare la gravidanza e

il periodo di allattamento; infatti la donna può rimanere incinta dopo 4 mesi dall'ultima infusione di alemtuzumab e dopo 6 mesi dall'ultima somministrazione di cladribina. Le terapie di induzione, e soprattutto le terapie da immuno-ricostituzione, sono una valida opzione terapeutica nei pazienti *naïve* con malattia altamente attiva e nei pazienti *non responders* dopo terapia modificante la malattia. La scelta tra i vari tipi di terapia, non essendoci studi di confronto, dovrà essere valutata tenendo in considerazione rischi e benefici con le diverse terapie, le aspettative e l'impegno del singolo paziente e in ultimo, non meno importante il carico di monitoraggio per il singolo Centro SM ■

Letture consigliate

- Beutler E. Cladribine (2-chlorodeoxyadenosine). 1992;340(8825):952-6.
- CAMMS223 Trial Investigators, Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW, et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2008;359(17):1786-801.
- Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al; CARE-MS I investigators. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;380(9856):1819-28.
- Coles AJ, Cohen JA, Fox EJ, et al; CARE-MS II and CAMMS03409 Investigators. Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: efficacy and safety findings. *Neurology*. 2017;89(11):1117-26.
- Coles AJ, Fox E, Vladic A, et al. Alemtuzumab more effective than interferon beta-1a at 5-year follow-up of CAMMS223 clinical trial. *Neurology*. 2012;78(14):1069-78.
- Comi G, Radaelli M, Soelberg Sørensen P. Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Lancet*. 2017;389(10076):1347-1356.
- Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al; CLARITY Study Group. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362(5):416-26.
- Giovannoni G, Cook S, Rammohan K, et al; CLARITY Study Group. Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: a post-hoc and subgroup analysis. *Lancet Neurol*. 2011;10(4):329-37.
- Giovannoni G, Soelberg Sørensen P, Cook S, et al. Efficacy of Cladribine Tablets in high disease activity subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis: A post hoc analysis of the CLARITY study. *Mult Scler*. 2019;25(6):819-27.
- Giovannoni G, Soelberg Sørensen 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):1594-604.
- Havrdova E, Arnold DL, Cohen JA, et al; CARE-MS I and CAMMS03409 Investigators. Alemtuzumab CARE-MS I 5-year follow-up: durable efficacy in the absence of continuous MS therapy. *Neurology*. 2017;89(11):1107-16.
- Le Page E, Edan G. Induction or escalation therapy for patients with multiple sclerosis? *Rev Neurol (Paris)*. 2018;174(6):449-57.
- Le Page E, Leray E, Taurin G, et al. Mitoxantrone as induction treatment in aggressive relapsing remitting multiple sclerosis: treatment response factors in a 5 year follow-up observational study of 100 consecutive patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(1):52-6.
- Leist TP, Weissert R. Cladribine: mode of action and implications for treatment of multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol*. 2011;34(1):28-35.
- Liliemark J. The clinical pharmacokinetics of cladribine. *Clin Pharmacokinet*. 1997;32(2):120-31.
- Mancardi G, Saccardi R. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2008;7(7):626-36.
- Martinelli V, Cocco E, Capra R, et al; Italian Mitoxantrone Group. Acute myeloid leukemia in Italian patients with multiple sclerosis treated with mitoxantrone. *Neurology*. 2011;77(21):1887-95.
- Sormani MP, Muraro PA, Schiavetti I, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Neurology*. 2017;88(22):2115-22.
- Sormani MP, Gasperini C, Romeo M, et al; MAGNIMS study group. Assessing response to interferon-β in a multicenter dataset of patients with MS. *Neurology*. 2016;87(2):134-40.