

Highlights dal 50° Congresso della Società Italiana di Neurologia (SIN)

Bologna, 12-15 ottobre 2019

a cura della Redazione



Sclerosi multipla: riscriviamo insieme il futuro in collaborazione con Merck Serono

Nell'ambito del 50° Congresso della SIN si è svolto un interessante e partecipato Simposio, organizzato in collaborazione con Merck Serono e moderato dalla Prof.ssa Trojano (Bari) e dal Prof. Filippi (Milano), che ha fatto il punto sul ruolo attuale e le importanti opportunità terapeutiche ancora offerte da

un farmaco "storico" come l'interferone beta-1a per via sottocutanea (IFN β -1a sc) e sulle nuove e, per molti aspetti, rivoluzionarie prospettive aperte da cladribina (CLAD), di cui una mole crescente di evidenze, anche di *real life*, confermano efficacia e sicurezza. Come ben sintetizzato nel titolo

del Simposio, i due farmaci sono co-protagonisti, insieme con la più generale evoluzione delle conoscenze sulla fisiopatologia della malattia e la costante ricerca e sintesi di nuovi principi attivi, di un *work in progress* di "riscrittura" della complessa gestione personalizzata della sclerosi multipla (SM).

SIMPOSIO, 13 ottobre 2019 - *Claudio Gasperini* (Roma)

IFN β -1a sc a 360°: quando e perché nella definizione dell'algoritmo terapeutico

All'esordio della malattia, la stratificazione prognostica del paziente (alto/basso rischio) è ovviamente il primo, fondamentale e impegnativo *step* del processo decisionale terapeutico. La scelta è guidata da "classici" e più recenti parametri clinici (punteggio alla scala EDSS di disabilità, recidive), di RM (carico lesionale), di laboratorio (in particolare, l'esame del *liquor*)

e anagrafici/demografici, comprese le preferenze del paziente e la sua progettualità di vita (ad esempio, il desiderio genitoriale), da valutare attentamente nell'ambito di un'ideale "alleanza terapeutica".

La profilazione di un soggetto come "a basso rischio" orienta tendenzialmente per un approccio di prima linea meno aggressivo, optando per immu-

nomodulatori più sicuri (interferoni, glatiramer acetato, teriflunomide, dimetilfumarato).

In oltre 20 anni di impiego, tra studi clinici e *real life*, il favorevole profilo di *efficacy/effectiveness* e sicurezza dell'IFN β -1a sc (Rebif®) - "testato" su oltre 1,5 milioni di pazienti/anno - si è progressivamente consolidato, contribuendo a delinearne un ruolo fon-

damentale anche nel “tumultuoso” panorama terapeutico attuale.

IFN β -1a sc mostra infatti uno spettro di opportunità terapeutiche a 360°, trovando appropriate indicazioni in:

- pazienti con sindrome clinicamente isolata (CIS) e in pazienti *naïve* con malattia recidivante-remittente (SM-RR), nei quali è comunque prioritario – come già sottolineato – classificare il livello di attività di malattia;
- nella popolazione pediatrica;
- nella programmazione di una gravidanza desiderata;
- pazienti da sottoporre a vaccinazioni;
- post-trattamento induttivo.

IFN β -1a sc in pazienti CIS e in pazienti con SM-RR *naïve*

Lo studio REFLEX ha dimostrato che l'IFN β -1a, iniziato il più precocemente possibile, riduce significativamente di oltre il 50% (*vs* placebo) il rischio relativo di conversione a SM in pazienti con CIS^(1,2). L'importanza della precocità del trattamento è emersa anche nello studio pivotal PRISMS (*Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta 1-a Subcutaneously in Multiple Sclerosis*), che ha confermato, ad un *follow-up* medio di 15 anni

(PRISMS-15), l'efficacia e la sicurezza nella *real life* di IFN β -1a in terapia protratta con impatto favorevole sul rischio di recidive, progressione della disabilità (EDSS) e di conversione alla forma secondariamente progressiva della malattia⁽³⁾. Da notare che sul rallentamento della progressione della disabilità, IFN β -1a regge assolutamente il confronto anche con farmaci considerati più potenti, quali alemtuzumab (ALE) e ocrelizumab (OCR), come dimostrato rispettivamente dagli studi comparativi *head-to-head* CARE-MS I (percentuale di pazienti senza progressione EDSS a 2 anni: 89% *vs* 92% per ALE⁽⁴⁾) e ORATORIO I/II (90% *vs* 93% per OCR⁽⁵⁾). IFN β -1a si dimostra efficace e in tempi rapidi (con significatività *vs* placebo già alla quarta settimana) anche sugli *outcomes* di risonanza magnetica⁽⁶⁾; si delinea quindi un altro possibile impiego di IFN β -1a nei casi che necessitano di un trattamento *bridge* di pronta efficacia. Inoltre, è interessante osservare che, in un'ulteriore sottoanalisi del PRISMS-15, il punteggio MAGNIMS - *Magnetic Resonance Imaging in MS* (combinazione di recidive e nuove lesioni pesate in T2), calcolato ad un

anno dall'inizio della terapia interferonica, si dimostra in grado di predire il rischio a lungo termine di attività clinica di malattia e di progressione della disabilità, poiché i pazienti con punteggio MAGNIMS pari a 0 dopo 12 mesi di trattamento interferonico restano liberi da progressione della malattia per 3.5 anni più a lungo di quelli con score ≥ 1 ⁽⁷⁾ (Fig.1). In altri termini, lo score appare un buon predittore della risposta terapeutica *long term* con implicita la possibilità di personalizzare un eventuale *switch* terapeutico. Infine, numerosi altri studi post-commercializzazione (di *real life*), compresi i dati che emergono dal Registro Italiano di malattia⁽⁸⁾, confermano che la terapia interferonica è in grado di modificare la storia naturale della malattia, come peraltro già evidenziato da un “pionieristico” studio italiano⁽⁹⁾. Sulla base di queste evidenze assolutamente favorevoli per efficacia clinica e “reale” e sicurezza a lungo termine, la terapia interferonica mantiene un ruolo importante all'esordio della malattia, confermato in tutte le linee guide internazionali, comprese quelle europee recentemente aggiornate daECTRIMS/EAN⁽¹⁰⁾ (Fig.2).

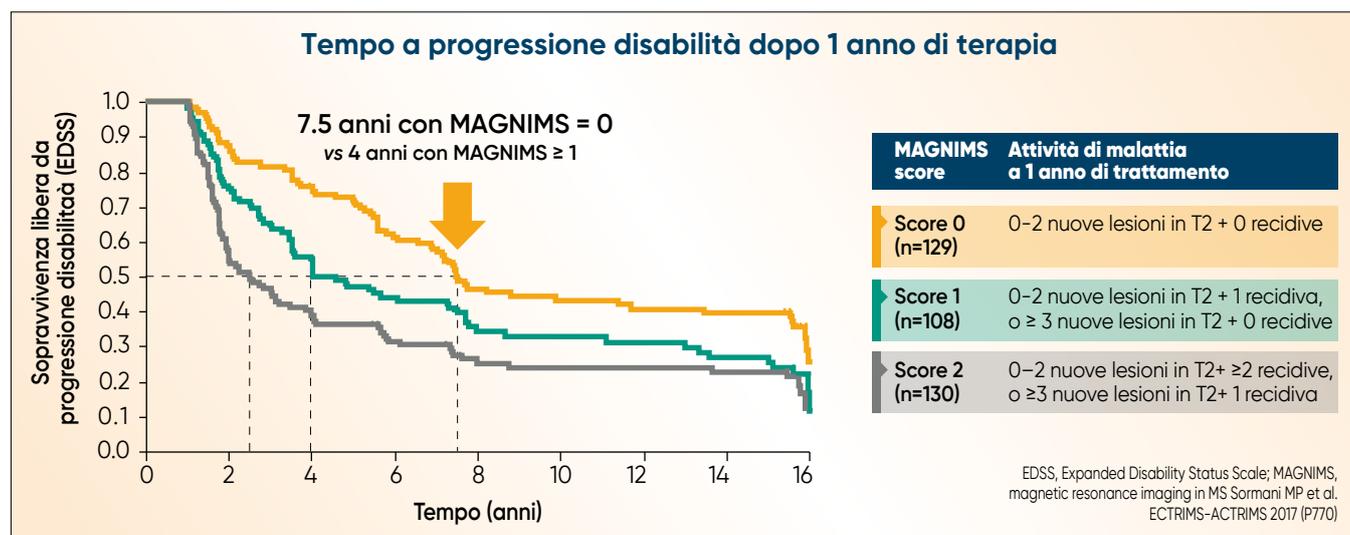


Figura 1. Studio PRISMS-15. I pazienti con punteggio MAGNIMS pari a 0 dopo 12 mesi di trattamento interferonico restano liberi da progressione della malattia per 3.5 anni più a lungo di quelli con score ≥ 1 (7.5 *vs* 4.0 anni). In altri termini, lo score MAGNIMS (combinazione di recidive e nuove lesioni pesate in T2 alla RM) appare un buon predittore della risposta terapeutica *long term*.

CONSENSUS STATEMENT

➔ In presenza di SM-RR attiva, la scelta tra i numerosi farmaci disponibili (più o meno efficaci/potenti) Deve basarsi su caratteristiche del paziente, comorbidità, gravità della malattia, profilo di sicurezza, accessibilità del farmaco

RACCOMANDAZIONI FORTI

➔ Proporre IFN o glatiramer acetato a pazienti con CIS e alterazioni alla RMN suggestive di SM che non soddisfano i criteri diagnostici di SM

➔ Proporre l'inizio precoce di un trattamento con DMDs a pazienti con SM-RR definita in base a recidive cliniche e/o attività alla RMN (lesioni attive: captanti gadolinio; nuove lesioni in T2 o loro inequivocabile allargamento, con valutazione almeno ogni anno)

➔ Proporre l'inizio precoce di un trattamento con DMDs anche a pazienti con CIS che soddisfano gli attuali criteri diagnostici per SM

Montalban X. et al. Mult Scler 2018;24:96-120

Figura 2. Linee guidaECTRIMS/EAN su trattamento precoce e gravidanza in pazienti con SM.

IFNβ-1a sc nella popolazione pediatrica

In assenza di studi registrativi (e quindi di un'alternativa terapeutica autorizzata), è stata approvata una prima indicazione per l'impiego di fingolimod in pazienti pediatriche di età ≥10 anni con malattia ad elevata attività nonostante un iniziale trattamento *disease modifying* di prima linea (criterio A) o SM-RR severa ad evoluzione rapida sin dall'esordio sulla base di determinati criteri clinici e di *imaging* (criterio B). Sulla base di dati ricavati anche dall'esperienza personale, già dal 2007 l'Autorità Regulatoria ha inserito nella lista dei medicinali di uso consolidato supportato dai dati della letteratura (Legge 648/96) anche il natalizumab in adolescenti con SM tra i 12 e i 18 anni che rientrano, anche in questo caso, in indicazioni di seconda linea (gruppo B, Registro Tysabri). Come evidenziato nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP, sezione 4.2), per la terapia interferonica mancano specifici studi clinici formali e/o di farmacocinetica nei bambini e negli adolescenti. Tuttavia, da uno studio di coorte retrospettivo (*REPLAY, Retrospective Cohort Study of*

Rebif® Use in Pediatric Multiple Sclerosis Subjects) emerge che il profilo di sicurezza dell'IFNβ-1a è simile a quello osservato negli adulti⁽¹¹⁾. IFNβ-1a non deve comunque essere usato in bambini di età < 2 anni.

IFNβ-1a sc nella programmazione della gravidanza

La disponibilità di nuove, numerose e significative evidenze di *real life* rappresenta forse la novità più importante per la terapia interferonica in gravi-

danza. Si tratta di dati *post-marketing* ricavati da Registri di malattia europei, quali:

- *European IFNβ Pregnancy Registry* – è tra i più ampi studi di coorte, con segnalazioni provenienti dalle industrie farmaceutiche titolari dell'AIC e dai medici curanti. I dati aggiornati (aprile 2018: 948 gravidanze con esposizione al farmaco ed *outcomes* riportati⁽¹²⁾) confermano la sicurezza per gestante e feto dell'IFNβ nelle varie formulazioni approvate, evidenziando prevalenze simili di aborto spontaneo, di nati vivi con anomalie congenite e di gravidanze ectopiche rispetto a coorti non esposte, con percentuali comunque in linea con quelle attese nella popolazione generale (Fig. 3);
- *Nordic Pregnancy Registry* – anche i dati dei Registri di popolazione finlandese e svedese (875 gravidanze con esposizione al farmaco ed *outcomes* riportati⁽¹²⁾) confermano la sicurezza della terapia interferonica in gravidanza (senza/con altri DMDs), evidenziando anche pesi alla nascita (nei nati vivi senza anomalie congenite) simili per gravide esposte e non esposte al trattamento;

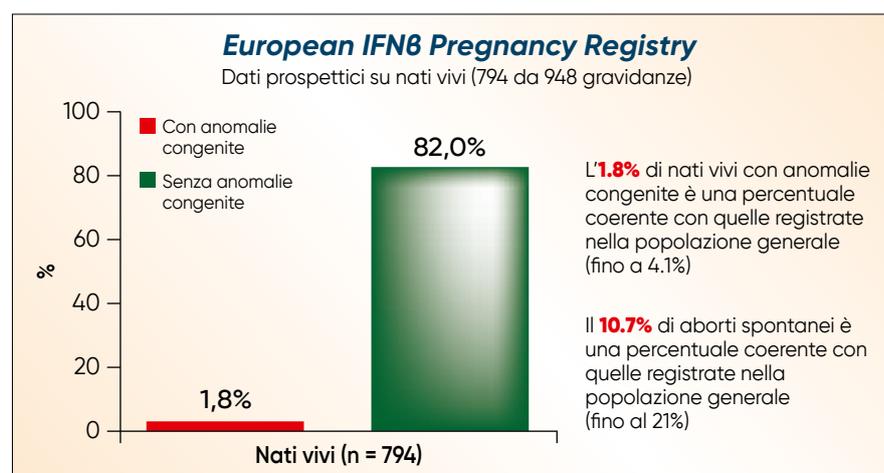


Figura 3. *European IFNβ Pregnancy Registry* – I dati aggiornati del Registro Europeo confermano la sicurezza per gestante e feto dell'IFNβ nelle varie formulazioni approvate, evidenziando prevalenze simili di aborto spontaneo e di nati vivi con anomalie congenite rispetto a coorti non esposte, con percentuali comunque in linea con quelle attese nella popolazione generale.

- *German Multiple Sclerosis Pregnancy Registry* – anche i dati del Registro tedesco (251 gravidanze con esposizione a IFN β - ⁽¹³⁾) sono del tutto rassicuranti, anche per esposizione precoce (primo trimestre di gravidanza).

In conclusione, l'esposizione all'IFN β prima del concepimento e/o durante la gravidanza (in qualunque epoca) non ha alcun impatto sfavorevole sugli *outcomes* gravidici e neonatali. Appare confermata anche la sicurezza dell'eventuale allattamento, sulla base di dati limitati ma significativi che suggeriscono che l'IFN β -1a intramuscolare non penetra in maniera significativa nel latte materno, mantenendo le sue concentrazioni assolutamente "subcliniche", in assenza di eventi avversi nel lattante, nel quale la dose di IFN è peraltro stimata allo 0.006% della dose materna ⁽¹⁴⁾.

I dati cumulativi disponibili hanno recentemente convinto il Comitato dell'EMA (*European Medicines Agency*) a rimuovere le controindicazioni ancora presenti nel RCP, autorizzando l'IFN β in gravidanza e allattamento in donne in cui la somministrazione

sia ritenuta clinicamente necessaria (*application number* II/0137/G del 19/9/2019).

IFN β -1a sc in pazienti da sottoporre a vaccinazioni

Un riferimento importante sul tema sono le linee guida del *French Group for Recommendations in Multiple Sclerosis* (France4MS) e della *Société Francophone de la Sclérose En Plaques* (SFSEP) recentemente pubblicate ⁽¹⁵⁾.

Punti chiave delle 5 questioni "prioritarie" su immunizzazione e SM sono:

- posta diagnosi di SM, lo specialista deve verificare lo stato vaccinale del soggetto il prima possibile e comunque prima di iniziare qualsiasi trattamento con DMDs;
- in generale i vaccini non sono associati ad un incremento del rischio di SM o di recidive e quelli raccomandati possono essere quindi programmati nei pazienti affetti dalla malattia – in particolare, interferoni e glatiramer acetato (immunomodulatori) non riducono la risposta ai vaccini per influenza, meningococco, pneumococco e tetano-difterite; cautela va posta invece con dimetilfumarato

e teriflunomide;

- la vaccinazione anti-influenzale è raccomandata, soprattutto in soggetti immunocompromessi;
- i vaccini vivi attenuati sono controindicati in pazienti recentemente trattati con immunosoppressori, compresi corticosteroidi;
- altri vaccini possono essere proposti qualunque sia il trattamento, ma la loro efficacia può essere parzialmente ridotta con alcuni farmaci.

IFN β -1a sc post-trattamento induttivo

L'IFN β -1a sc, al pari di altri immunomodulatori, ha certamente un ruolo nel trattamento di mantenimento a lungo termine nell'ambito di una strategia di *induction* che preveda l'impiego iniziale di un immunosoppressore ⁽¹⁶⁾. Nella nostra esperienza ⁽¹⁷⁾ abbiamo ottenuto buoni risultati in pazienti con forme aggressive di malattia recidivante trattati in induzione con mitoxantrone per 6 mesi seguito da terapia con IFN β -1a per almeno due anni e più. La disponibilità di cladribina apre nuove interessanti prospettive per un simile trattamento sequenziale ■

SIMPOSIO, 13 ottobre 2019 – *Francesco Patti* (Catania)

Cladribina per la gestione personalizzata del paziente con sclerosi multipla

Cladribina (CLAD) è un immunomodulatore orale ad azione selettiva sui linfociti coinvolti nei meccanismi patogenetici della sclerosi multipla (SM). Un breve ciclo di trattamento (massimo 20 giorni di terapia orale nei primi due anni) induce un *reset* immunitario, globalmente in senso anti-infiammatorio, caratterizzato, in sintesi, da una specifica, differenziata e discon-

tinua riduzione dei linfociti B e, meno marcata, dei T (effetto terapeutico linfopenizzante iniziale, con linfopenia che resta comunque non grave, ovvero di grado I-II), con una cinetica complessiva di decremento/ricostituzione cellulare che di fatto non impatta quindi sull'immunità innata ("protettiva" per tumori e, in parte, infezioni!) ed esita infine in un *pattern* immunita-

rio correlato ad un efficace e persistente controllo della malattia. Da notare che: a) la ricostituzione linfocitaria è graduale, con normalizzazione della conta, ma senza *rebound* né i correlati possibili eventi avversi autoimmunitari, frequenti, ad esempio, con aletuzumab); b) CLAD è potenzialmente in grado di agire anche "localmente", ovvero nel SNC, poiché supera la BEE,

con concentrazioni nel liquor fino al 25% di quelle plasmatiche ⁽¹⁸⁾.

Dopo un percorso “accidentato”, iniziato nell’aprile 2005 ed interrotto nel 2011 per un *warning* sul rischio di neoplasie rivelatosi del tutto infondato, CLAD è stata infine approvata in Europa (nel 2017), ed oggi è disponibile anche in Italia. Il programma di sviluppo del farmaco, che ha arruolato circa 2.000 pazienti, ha incluso:

- lo studio registrativo CLARITY ⁽¹⁹⁾ e la sua fase di estensione, CLARITY EXT ⁽²⁰⁾, mirati a valutare efficacia e sicurezza a 4 anni di cladribina come monoterapia per la SM-RR);
- lo studio ORACLE-MS ⁽²¹⁾, disegnato per valutare il farmaco in pazienti con CIS, ovvero che hanno manifestato un primo evento clinico suggestivo per SM;
- lo studio ONWARD ⁽²²⁾, di fase II, effettuato dal 2010 al 2013 e mirato a valutare sicurezza e tollerabilità dell’impiego aggiuntivo di cladribina in pazienti con forme recidivanti di SM nei quali si sia documentata una progressione della malattia in corso di terapia con IFN β ;
- lo studio PREMIERE, uno studio osservazionale di *follow-up* a lungo termine, sulla base dei dati dell’omonimo registro prospettico (clinicaltrials.gov NCT01013350), per verificare efficacia e sicurezza di cladribina nella *real life*.

Efficacia e sicurezza sono state quindi “testate” in oltre 14 anni di impiego clinico (ad oggi 8.650 pazienti/anno). In sintesi, le evidenze dei *trials* registrati ed i dati di *real life* confermano che cladribina:

- è in grado di centrare l’*endpoint* composito NEDA-3 (definito come assenza di recidiva, assenza di progressione della disabilità EDSS confermata, assenza di nuove lesioni T1 gadolinio-positivo e di lesioni attive

T2 alla risonanza cerebrale) in quasi il 50% dei pazienti (analisi *post-hoc* di CLARITY e CLARITY EXT ⁽²³⁾) (Fig. 4), nel contempo riducendo l’atrofia cerebrale del 20% a 18 mesi ⁽²⁴⁾;

- ha un effetto duraturo: a 4 anni (ovvero a 2 anni dalla sospensione del trattamento) oltre il 75% dei pazienti degli studi CLARITY/CLARITY EXT è libero da recidive, con ritorno della conta linfocitaria a valori normali ^(25,26) (Fig. 5);

- ha un effetto terapeutico sostenuto anche in pazienti con malattia ad alta attività ⁽²⁰⁾ (Fig. 6);
- è ben tollerata: nel CLARITY quasi il 97% dei pazienti resta in trattamento per 2 anni ⁽¹⁹⁾;
- ha un profilo di sicurezza del tutto favorevole: linfopenia di grado IV è comparsa in meno dell’1% dei pazienti (incremento del rischio di infezione erpetica); ad oggi non è stato registrato alcun caso di leucoencefalopatia

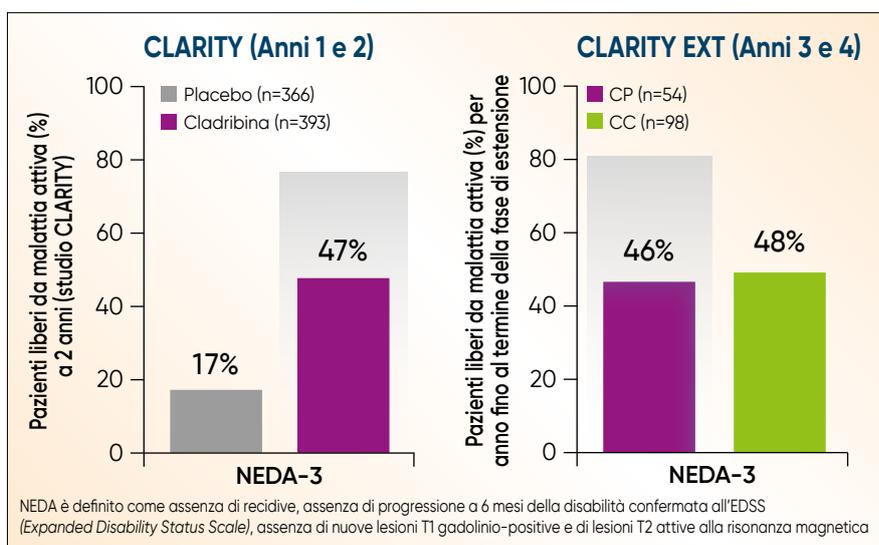


Figura 4. Analisi *post-hoc* dello studio CLARITY e della sua fase di estensione (CLARITY EXT). Dopo 20 giorni di trattamento con cladribina 3,5 mg/kg al 1° e 2° anno, lo stato NEDA-3 annuale è mantenuto fino a 4 anni sia nel braccio che ha continuato con cladribina (CC), sia nel braccio passato a placebo (CP) nella fase di estensione. I risultati dimostrano l’efficacia di cladribina persistente ben oltre il periodo di dosaggio e la non necessità di un ritrattamento «di principio» dopo il completamento del ciclo biennale (mod. da 23; Giovannoni G et al. ECTRIMS 2018, P894).

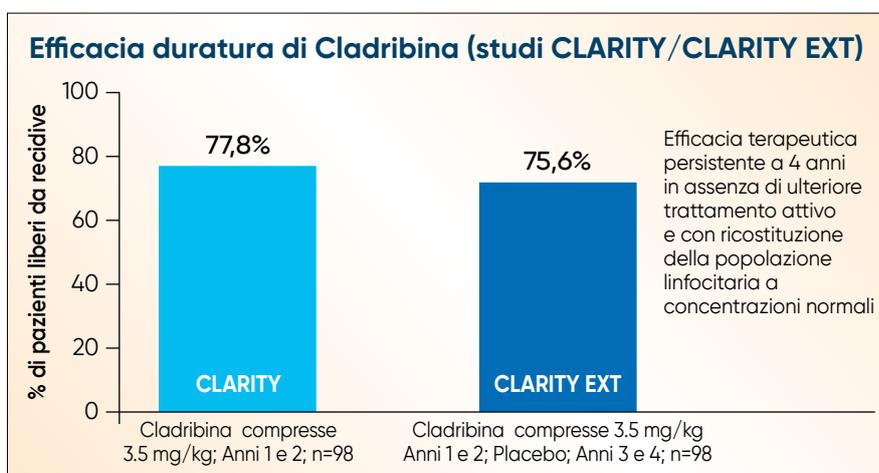


Figura 5. L’effetto terapeutico di cladribina è duraturo: a 4 anni (ovvero a 2 anni dalla sospensione del trattamento) oltre il 75% dei pazienti degli studi CLARITY/CLARITY EXT è libero da recidive, con ritorno della conta linfocitaria a valori normali (Ref. 25, 26).

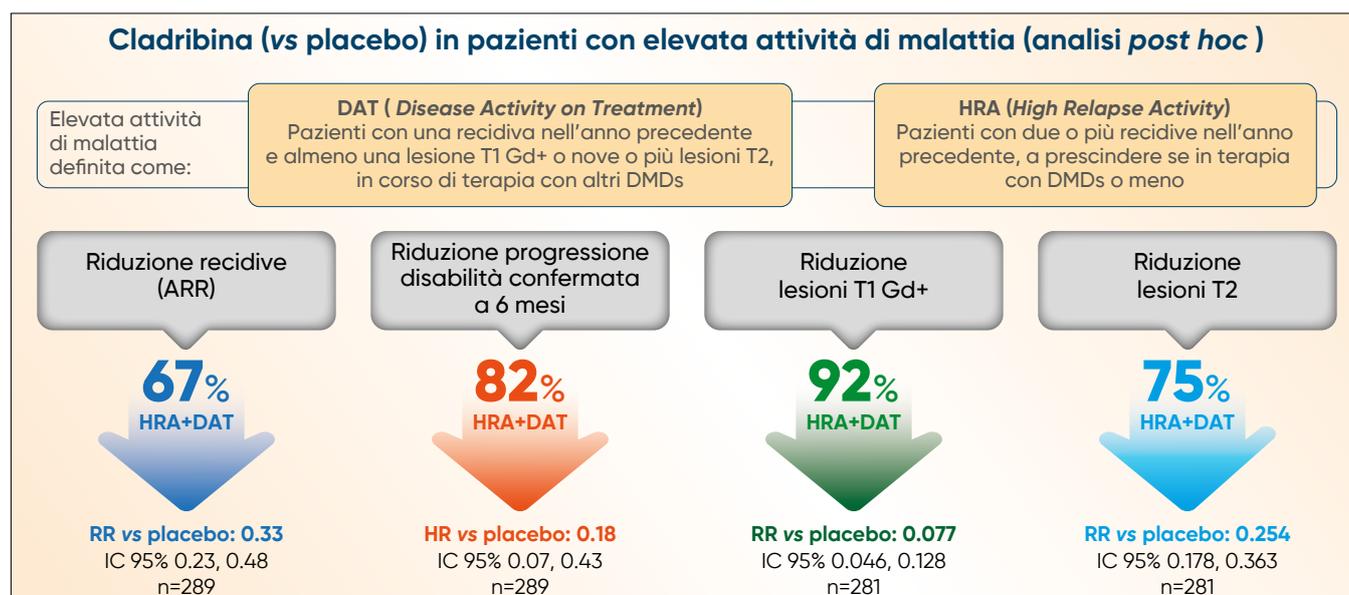


Figura 6. Un'analisi post-hoc degli studi CLARITY/CLARITY EXT, richiesta specificatamente dall'EMA, conferma che cladribina è efficace sui vari outcomes considerati anche in pazienti con malattia ad alta attività (modificata da Ref. 20). Legenda: ARR, annualized relapse rate; CI, confidence interval).

multifocale progressiva; non sono state osservate neoplasie ematologiche, nè alcun incremento del rischio generico/specifico di neoplasia⁽²⁷⁾.

Ultimo farmaco disponibile nel ricco armamentario terapeutico per la SM, cladribina emerge come un farmaco assolutamente innovativo per una serie di considerazioni *evidence-based*, quali:

- meccanismo d'azione assolutamente peculiare, che esita in una vera e propria IRT (*immune reconstitution therapy*);
- efficacia elevata e persistente anche in pazienti ad alta attività di malattia;
- schema posologico di fatto unico, pulsato, "a basso impatto" per il paziente (assunzione orale per pochi giorni, senza iniezioni, aderenza ottimale) e

per Centro e personale (basso monitoraggio, con di regola soltanto pochi prelievi ematici sierati per il controllo della linfocitemia e uno *screening* infettivologico al basale e all'inizio del secondo anno, quando la conta linfocitaria non deve essere <800/mm³);

- tolleranza e sicurezza ottimali, confermate a lungo termine (*real life*) soprattutto dai dati del registro PREMIERE ■

SIMPOSIO, 14 ottobre 2019

Hands on session – Cladribina nella pratica clinica della sclerosi multipla

Un'interessante Sessione Pratica del 50° Congresso della SIN, organizzata in collaborazione con Merck Serono, e moderata dalla Prof.ssa Lugaresi (Bologna) e dalla Prof.ssa Cocco (Cagliari), ha consentito un confronto "formativo" su esperienze cliniche nell'impiego di cladribina nella pratica quotidiana.

Gli autorevoli relatori hanno infatti presentato tre casi clinici "paradigmatici" di *real life*, interagendo con i numerosi partecipanti su specifiche problematiche del *work-up* diagnostico e sulle scelte terapeutiche spesso non facili.

Il vivace dibattito interattivo, sollecitato dagli stessi relatori con

domande e commenti "provocatori", ha contribuito ad una riflessione critica su questioni ancora aperte sulle scelte terapeutiche, nel contempo fornendo orientamenti e suggerimenti per una gestione ottimale del singolo paziente, per la quale cladribina apre nuove e, per molti aspetti, rivoluzionarie prospettive.

CASO CLINICO 1 – Carlo Pozzilli (Roma)

Donna 26 anni, con malattia da 7 anni e desiderio di maternità. Nuove opportunità con cladribina.

Esordio della sintomatologia nel 1997 (17 anni) con disturbi motori e sensitivi agli arti inferiori. Nel giugno 1998 ha una prima ricaduta, per cui nell'ottobre dello stesso anno inizia la terapia con IFNβ-1b (all'epoca il primo e unico IFN disponibile in Europa). Durante il trattamento la paziente sperimenta due ulteriori ricadute (1998-1999); la RM mostra lesioni sia cerebrali che midollari. Nel 2000, per problemi di intolleranza cutanea, la terapia in corso viene sostituita (*switch* laterale) con IFNβ-1a sc (44 µg tre volte a settimana), disponibile dal 1999, riportando di seguito una relativa stabilità clinica fino al 2004. A fine 2004 (24 anni) la paziente torna a visita in buone condizioni (punteggio di disabilità EDSS: 1,5) e riferisce la volontà di intraprendere una gravidanza.

Ci si pose quindi una prima domanda sul da farsi e, in assenza allora di informazioni sul rischio di teratogenicità, si decise di sospendere la terapia interferonica prima del programmato concepimento. Con le evidenze attual-

mente disponibili si può invece evitare di sospendere la terapia con IFNβ-1a sc e mantenerla in assoluta sicurezza per tutta la gravidanza.

La paziente ha la prima gravidanza, con decorso regolare, conclusa con esito positivo nell'aprile 2006. Rinuncia all'allattamento naturale. Torna a visita a maggio 2006, clinicamente stazionaria (EDSS: 1,5), ma non desidera riassumere la terapia con IFN per problemi di tollerabilità.

Ci si interroga nuovamente sul da farsi e, non volendo forzare la donna a continuare la terapia interferonica, si decide per un controllo RM cerebro-spinale con mezzo di contrasto, che evidenzia alcune nuove piccole lesioni encefaliche non attive: la "non attività" esclude la loro comparsa in puerperio, essendo verosimile che esse siano insorte durante l'interruzione terapeutica pre-concepimento.

Le lesioni impongono necessariamente un trattamento, di non facile scelta. Si individua nella terapia orale l'opzione più appropriata e - in alternativa al fin-

golimod, l'unica terapia orale all'epoca disponibile (2006) - si propone alla donna di partecipare alla sperimentazione clinica di cladribina (studio CLARITY). L'arruolamento è del 2007. Conclusi i due anni di terapia previsti dal *trial*, nell'ottobre 2009 la paziente, che riferisce sostanziale benessere clinico (con EDSS stabile a 1,5), ha un'altra gravidanza (a 12 mesi dall'ultima somministrazione di cladribina) con esito positivo (giugno 2010). Rivalutata nell'ottobre 2019, è ancora stabile e *drug-free*; la RM, ripetuta annualmente, è invariata dal 2006. Tre sono i messaggi chiave del caso descritto:

- cladribina è un'opzione terapeutica ben tollerata ed efficace dopo *switch* da prima linea;
- a fronte di un breve ciclo di trattamento, l'efficacia di cladribina si conferma persistente a lungo termine, come già dimostrato negli studi registrativi⁽²⁰⁾;
- con un massimo di 20 giorni di trattamento, la terapia con cladribina offre l'opportunità di programmare una gravidanza 6 mesi dopo l'ultima dose⁽²⁸⁾ ■

CASO CLINICO 2 – Paola Perini (Padova)

Donna 39 anni, con malattia da oltre 10 anni (esordio a 28 anni), forte desiderio di maternità (2 gravidanze post-diagnosi di malattia), carico lesionale alla RM in aumento in corso di terapia con glatiramer acetato interrotta per le gravidanze. Passaggio a seconda linea (fingolimod), quindi a cladribina per il controllo della malattia.

Nell'anamnesi fisiologica e patologica remota - da raccogliere accuratamente per un'iniziale appropriata profilazione, soprattutto in termini di comorbidità e *background* socio-culturale - si rilevano cefalea mista ad alta frequenza e ipercolesterolemia familiare, con gentilizio negativo per malattie autoimmuni e neoplastiche, assenza di tabagismo e nessuna tera-

pia in cronico, stile di vita attivo.

La malattia esordisce nel 2008 con parestesie all'arto superiore destro (regressione spontanea, non accertamenti). Nel luglio 2009 compare ipoestesia all'emivolto destro (remissione parziale in 15 giorni); la RM dell'encefalo "conferma" una lesione in corrispondenza del *brachium pontis* di destra, a livello del nucleo del V nervo

cranico, e altre piccole lesioni periventricolari. La paziente si ricovera quindi in altra sede, dove è posta diagnosi di SM-RR, con *screening* immunologico negativo, RM spinale positiva per lesione in C2-C3, positività per bande liquorali oligoclonali IgG, potenziali visivi evocati normali. La paziente è sottoposta a boli di steroidi ad alte dosi per 5 giorni, con beneficio.

L'EDSS è 1.5 (1 piramidale, 1 sensitivo, con riflessi osteo-tendinei vivaci e lieve ipopallestesia bimalleolare). La profilazione è quindi di una donna in età fertile (quindi con importanti progetti di vita), affetta da cefalea cronica, unica lesione spinale e basso carico lesionale sovratentoriale alla RM cervico-dorsale, buona risposta allo steroide, in assenza di deficit cognitivi.

Una prima domanda fondamentale è ovviamente sulla scelta terapeutica più appropriata. Dall'interattività con i partecipanti al Simposio è emersa un'opzione preferenziale "attuale" per IFN β -1a sc (44 μ g tre volte a settimana), ma la scelta "reale" è stata all'epoca (marzo 2010) per glatiramer acetato (20 mg 1 fl/die sc), sulla base di un rationale focalizzato sulla qualità di vita e sostenuto da:

- buona tollerabilità (è presente comorbidità con cefalea) ed elevata sicurezza; si consideri inoltre la *flu-like syndrome* interferone-correlata, che può avere un impatto sfavorevole sullo stile di vita attivo della paziente;
- non necessità di monitoraggio laboratoristico;

• basso carico lesionale sovratentoriale. Nel 2013 (dopo 3 anni) la terapia di "prima linea" è stata interrotta per gravidanza (con malattia clinicamente e radiologicamente stabile), esitata in parto naturale nel febbraio 2014. Nel settembre successivo ripresa del glatiramer acetato dopo esecuzione di una RM encefalo con evidenza di una nuova lesione sovratentoriale. Nell'agosto 2015 la terapia è nuovamente interrotta per una seconda gravidanza (alla RM encefalo pre-gravidanza evidenza di una nuova puntiforme lesione sovratentoriale) portata a termine nel maggio successivo. A giugno 2015, ad un mese dal parto naturale, la RM evidenzia una nuova lesione temporale sinistra. A luglio si riprende la terapia con glatiramer acetato, ma ad ottobre

l'*imaging* di risonanza mostra nuova lesione sottotentoriale e, un anno dopo (ottobre 2017), 4 nuove lesioni Gd-, di cui una sottotentoriale.

Si è imposta quindi una rivalutazione critica della gestione della paziente con ridefinizione degli obiettivi terapeutici, prendendo in considerazione:

- l'accumulo di lesioni sovra- e sottotentoriali, in assenza di sintomatologia compatibile con ricaduta clinica (criterio A dell'AIFA per passaggio a seconda linea non pienamente soddisfatto);

- storia clinica "consolidata" di 9 anni;
- due gravidanze decorse regolarmente;
- paziente con scarsa percezione di malattia e, nel contempo, resistenza all'avvio di nuovi trattamenti caratterizzati da un profilo di sicurezza minore (percezione di rischio elevato).

La decisione terapeutica per una seconda linea è quindi risultata particolarmente impegnativa (domanda 2: *switch* orizzontale ad altra prima linea o *escalation*?) considerando, oltre all'incremento ingravescente del carico lesionale:

- l'evidenza, alla stratificazione del rischio, di positività per anticorpi anti-virus JC (JCV *index* > 1.5, pari a 2.89);
- l'incremento dell'EDSS per maggiore affaticabilità (EDSS 2.0), con iniziali difficoltà motorie;
- la richiesta della paziente di una terapia orale e non più iniettiva che fosse comunque caratterizzata da un profilo di buona maneggevolezza e tollerabilità.

Privilegiando le "esigenze" della paziente, si opta per fingolimod (0,5 mg 1cpr/die), previa esecuzione di ECG, PAP-test, visita dermatologica e compilazione della carta di identità infettivologica (pregressa immunizzazione da virus varicella-zoster e morbillivirus; Quantiferon e sierologie per HIV, HBV e HCV negative). Il quadro cli-

nico resta stabile, ma le valutazioni seriate mensili della linfocitemia evidenziano, a fronte di una buona tollerabilità del farmaco, una linfopenia persistente e ingravescente fino < 200 cell/mm³, che costringe ad interrompere il trattamento dopo 8 mesi (luglio 2018); la conta linfocitaria si normalizza dopo 30 giorni.

A 6 settimane dalla sospensione del fingolimod, e con sostanziale stabilità clinico-radiologica della malattia, si decide di iniziare un trattamento con cladribina (10 mg per 67 kg di peso corporeo), verificando in particolare l'assenza di gravidanza e l'accettazione di una contraccezione efficace, la non somministrazione di vaccini attivi o attenuati nelle precedenti 4-6 settimane e l'anamnesi negativa per neoplasie maligne pregresse. Una prima RM cerebrale a 6 mesi rileva la comparsa di una piccola alterazione demielinizzante, localizzata nel centro semiovale di destra, posteriormente, in prossimità di altre due alterazioni demielinizzanti; è comparsa anche un'altra piccola alterazione nella sostanza bianca periventricolare frontale sinistra ed un'altra più ampia a ridosso del corno occipitale di sinistra, in adiacenza ad altre lesioni con piccola impregnazione dopo somministrazione di mezzo di contrasto: in sintesi, 3 lesioni nuove, di cui una captante gadolinio, con EDSS stabile e persistente assenza di sintomatologia clinica.

Si è deciso pertanto di rinunciare alla terapia steroidea, anche per evitare di aggravare l'immunosoppressione.

In altri termini, si è optato per un atteggiamento *wait and see*, una scelta che si è dimostrata "non azzardata" al *follow-up* ad un anno, che ha evidenziato, oltre a un'ottima qualità di vita della paziente, la stabilità dell'EDSS e del carico lesionale alla RM e una conta linfocitaria in ripresa (980 cell/mm³) ■

CASO CLINICO 2 – *Lucia Moiola* (Milano)

Donna di 33 anni, con esordio della malattia nel 2003, fattori prognostici negativi, numerose recidive cliniche e importante progressivo carico lesionale alla RM. Efficace controllo della malattia con cladribina dopo reiterate rinunce al trattamento con DMDs in prospettiva di una gravidanza.

Nulla di significativo in anamnesi, eccetto positività per tiroidite nella sorella. La malattia esordisce (agosto 2003) con una sindrome alterna da lesione del tronco encefalico (emisindrome sensitivo-motoria destra con paralisi completa del VII nervo cranico sinistro). All'esordio l'EDSS è già a 3.5. La RM cerebrale evidenzia, in assenza di lesioni captanti gadolinio, un significativo carico lesionale in T2 sopra- (periventricolari/corpo calloso) e sottotentoriale (midollo allungato, ponte, mesencefalo); la RM spinale è negativa.

Nel 2003 fu posta diagnosi probabile di sclerosi multipla (criteri di McDonald 2001), che oggi sarebbe invece certa (criteri di McDonald 2017) per l'evidenza di disseminazione nel tempo (DIT) e nello spazio (DIS), considerando anche la positività per bande oligoclonali liquorali. L'armamentario terapeutico era allora limitato ai DMDs iniettivi (glatiramer acetato, interferone); oggi la scelta appropriata (domanda 1) sarebbe ovviamente quella dell'avvio immediato di un trattamento più o meno "aggressivo", stante la presenza di fattori prognostici clinico-radiologici negativi. Il recupero post-terapia steroidea fu soddisfacente, con riduzione a 1.5 dell'EDSS. Poiché desiderava un figlio, la paziente rifiutò comunque il trattamento con i DMDs iniettivi, che le evidenze all'epoca disponibili raccomandavano di sospendere, in assenza di dati sulla loro sicurezza in gravidanza. Attualmente entrambi i farmaci (glatiramer acetato, interferone) possono continuare a essere somministrati anche

durante la gestazione.

Nel maggio 2004 la donna ha una seconda recidiva clinica (ipoestesia braccio sinistro con recupero spontaneo); l'EDSS è stabile, ma la RM evidenzia una nuova lesione Gd+ nella sostanza bianca dell'emisfero destro, che rende "certa" la diagnosi anche secondo i criteri di McDonald 2001.

La donna rifiuta ancora i DMDs, ribadendo il desiderio di ricercare una gravidanza. Nel maggio 2005 si ha una terza recidiva clinica (compressione motoria arto superiore sinistro), l'EDSS sale a 2.0 e la RM mostra nuova lesione captante gadolinio juxtacorticale. La terapia corticosteroide endovenosa (1 g per 5 giorni) migliora il quadro clinico.

Di fronte ad una malattia di fatto "aggressiva" e con prognosi sfavorevole, la paziente si convince della necessità di un trattamento specifico, che a questo punto non può essere di "prima linea" (domanda 2). Le scelte terapeutiche "di seconda linea" *evidence-based* (oggi: natalizumab, alemtuzumab, ocrelizumab, cladribina) debbono comunque tener conto necessariamente della giovane età della donna, della sua vita attiva (viaggi, sport) e soprattutto del suo "persistente" desiderio di gravidanza. Previo lungo e approfondito colloquio informativo sui rischi/benefici delle varie opzioni terapeutiche allora disponibili (nel 2005, tutti iniettabili: interferoni, glatiramer acetato, mitoxantrone, ciclofosfamide *off label*), la donna accetta l'arruolamento nello studio CLARITY (cladribina vs placebo), è casualmente randomizzata al trattamento attivo, completa i cicli

"annuali" 1 e 2 e continua anche nella fase di estensione, ma soltanto fino al primo ciclo (3° anno), avendo poi dovuto interrompere per linfocitopenia di grado 1-2. Durante la permanenza nei *trials* (giugno 2005 – aprile 2011) la donna non ha comunque avuto recidive né progressione clinica della malattia, in assenza di nuove lesioni T2 e/o captanti gadolinio alla RM. Infine, si è deciso "cautelativamente" - in assenza, allora, di dati a lungo termine sulla cladribina - per una terapia di mantenimento con glatiramer acetato (fino a marzo 2014), poi sospeso per linfadenopatia ascellare e inguinale e pertanto sostituito con IFNβ-1a im, ben tollerato. Purtroppo nel corso del trattamento interferonico è comparsa (giugno 2017) una recidiva clinica (cervicobrachialgia sinistra con recupero completo post-terapia steroidea) e una nuova piccola lesione alla RM spinale (C3), rilevabile solo in sequenza STIR, verosimilmente non correlata alla sindrome algica, da riferire piuttosto all'intensa attività sportiva della donna.

In conclusione, il caso discusso è un esempio di successo dell'efficacia e della sicurezza sul lungo periodo (oltre 13 anni dalla prima compressa) di cladribina orale per il trattamento della SM-RR. Cladribina è stata ben tollerata, senza infezioni pur in presenza di linfopenia di grado 1-2.

I recenti dati derivanti dagli studi a lungo termine/osservazionali (CLARITY EXT, registro PREMIERE) potrebbero rendere non più attuale l'approccio terapeutico di mantenimento post-cladribina ■

Bibliografia

1. Comi G, De Stefano N, Freedman MS, et al. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2012;11(1):33-41.
2. Freedman MS, De Stefano N, Barkhof F, et al. Patient subgroup analyses of the treatment effect of subcutaneous interferon β -1a on development of multiple sclerosis in the randomized controlled REFLEX study. *J Neurol.* 2014; 261(3):490-9.
3. Kappos L, Kuhle J, Multanen J, et al. Factors influencing long-term outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis: PRISMS-15. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86(11):1202-7.
4. 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.
5. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al; OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017;376(3):221-34.
6. De Stefano N, Curtin F, Stubinski B, et al; IMPROVE Study Investigators. Rapid benefits of a new formulation of subcutaneous interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2010;16(7):888-92.
7. Sormani MP, Freedman MS, Aldridge J, et al. Disease Activity as Assessed by the MAGNIMS Score Predicts Long-Term Clinical Disease Activity Free Status and Disability Progression in Patients Treated with Subcutaneous Interferon Beta-1a. *ECTRIMS Online Library.* Sormani M. Oct 26, 2017; 200425; P770.
8. Trojano M, Bergamaschi R, Amato MP, et al; Italian Multiple Sclerosis Register Centers Group. The Italian multiple sclerosis register. *Neurol Sci.* 2019;40(1):155-65.
9. Trojano M, Pellegrini F, Fuiani A, et al. New natural history of interferon-beta-treated relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2007;61(4):300-6.
10. 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.
11. Tenenbaum SN, Banwell B, Pohl D, et al; REPLAY Study Group. Subcutaneous interferon Beta-1a in pediatric multiple sclerosis: a retrospective study. *J Child Neurol.* 2013;28(7):849-56.
12. Hellwig K, Geissbuehler Y, Popescu C, et al; European Interferon Beta Pregnancy Study Group. Pregnancy and infant outcomes with interferon beta: data from the European Interferon Beta Pregnancy Registry and Population Based Registries in Finland and Sweden. *ECTRIMS Online Library.* Hellwig K. Oct 12, 2018; 228131; P1753.
13. Thiel S, Langer-Gould A, Rockhoff M, et al. Interferon-beta exposure during first trimester is safe in women with multiple sclerosis-A prospective cohort study from the German Multiple Sclerosis and Pregnancy Registry. *Mult Scler.* 2016;22(6):801-9.
14. Hale TW, Siddiqui AA, Baker TE. Transfer of interferon β -1a into human breastmilk. *Breastfeed Med.* 2012;7(2):123-5.
15. Lebrun C, Vukusic S; French Group for Recommendations in Multiple Sclerosis (France4MS) and the Société Francophone de la Sclérose En Plaques (SFSEP). Immunization and multiple sclerosis: Recommendations from the French multiple sclerosis society. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;31:173-88.
16. Fenu G, Loreface L, Frau F, et al. Induction and escalation therapies in multiple sclerosis. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem.* 2015;14(1):26-34.
17. Edan G, Comi G, Le Page E, et al; French-Italian Mitoxantrone Interferon-beta-1b Trial Group. Mitoxantrone prior to interferon beta-1b in aggressive relapsing multiple sclerosis: a 3-year randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82(12):1344-50.
18. Liliemark J. The clinical pharmacokinetics of cladribine. *Clin Pharmacokin.* 1997;32(2):120-31.
19. 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.
20. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler.* 2018;24(12):1594-604.
21. Leist TP, Comi G, Cree BA, et al; oral cladribine for early MS (ORACLE MS) Study Group. Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Neurol.* 2014;13(3):257-67.
22. Montalban X, Leist TP, Cohen BA, et al. Cladribine tablets added to IFN- β in active relapsing MS: The ONWARD study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2018;5(5):e477.
23. 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.
24. De Stefano N, Giorgio A. Advanced MRI measures like DTI or fMRI should be outcome measures in future clinical trials - Commentary. *Mult Scler.* 2017; 23(11):1458-60.
25. Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al. Durable efficacy of cladribine tablets in patients with multiple sclerosis: analysis of relapse rates and relapse-free patients in the CLARITY and CLARITY Extension studies. *ECTRIMS Online Library.* Giovannoni G. Sep 16, 2016; 147011; 164.
26. Soelberg Sørensen P. Absolute lymphocyte counts in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) treated with cladribine tablets 3.5 mg/kg in the CLARITY and CLARITY Extension studies. *EAN 2017, EP3120.*
27. Cook S, Leist T, Comi G, et al. Safety of cladribine tablets in the treatment of patients with multiple sclerosis: an integrated analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;29:157-67.
28. Galazka A, Noltong A, Cook S, et al. Pregnancy outcomes during the clinical development programme of cladribine in multiple sclerosis (MS): an integrated analysis of safety for all exposed patients. *ECTRIMS Online Library.* John V. Oct 27, 2017; 199894; P1874.