

Rivoluzione terapeutica per la neuromielite ottica: meccanismo d'azione, efficacia e sicurezza dei farmaci biologici

Laura Cacciaguerra

Unità di Neurologia e Centro Analisi Biosegnali, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

Introduzione

L'impiego dei farmaci biologici nel trattamento della sclerosi multipla ha radicalmente cambiato il suo scenario terapeutico. Nell'ultimo biennio, questa rivoluzione terapeutica ha investito un'altra entità infiammatoria del Sistema Nervoso Centrale (SNC), la neuromielite ottica e le malattie del suo spettro (NMOSD, *NeuroMyelitis Optica Spectrum Disorder*).

La NMOSD si caratterizza per il coinvolgimento infiammatorio della via ottica anteriore e del midollo spinale, *alias* neuriti ottiche e mieliti trasverse. Alla base delle manifestazioni cliniche è stato individuato un anticorpo, presente in più dell'80% dei casi e ritenuto patogenetico, diretto contro una proteina canale dell'acqua espressa sui pedicelli degli astrociti, l'acquaporina 4 (AQP4). Il legame antigene-anticorpo è in grado di attivare la cascata del complemento, con conseguente danno astrocitario primario e demielinizzazione secondaria⁽¹⁾.

Sulla scorta di queste evidenze, i farmaci biologici per la NMOSD sono

anticorpi monoclonali rivolti all'inibizione dell'infiammazione, della produzione anticorpale e dell'attivazione del complemento.

I risultati dei relativi *trials* clinici sono stati pubblicati tra il 2019 ed il 2020. Eculizumab (inibitore del complemento) e l'inebilizumab (anti-CD19) sono stati approvati dalla *Food and Drug Administration* (FDA) come primi farmaci specifici per il trattamento della NMOSD.

Inibizione dell'infiammazione: anti-recettore dell'interleuchina-6

L'inibizione del recettore dell'interleuchina-6 (IL-6) si è dimostrata efficace in numerose patologie reumatologiche, quali l'artrite reumatoide, l'artrite giovanile e l'arterite a cellule giganti. Nella NMOSD, questa strategia terapeutica interferisce con la produzione auto-anticorpale, con la differenziazione in senso pro-infiammatorio delle cellule T e con la permeabilità della barriera emato-encefalica.

Il tocilizumab ed il satralizumab sono

due anticorpi monoclonali umanizzati, inibitori del recettore dell'IL-6, i cui *trials* randomizzati di fase II e III sono stati recentemente pubblicati.

Tocilizumab

Il tocilizumab⁽²⁾ viene somministrato per via endovenosa al dosaggio di 8 mg/kg di peso corporeo ogni 4 settimane. Da diversi anni è impiegato *off-label* come *escalation therapy* nei pazienti con NMOSD ad elevata attività di malattia resistente ai farmaci di I livello.

Nel *trial* randomizzato multicentrico *open-label* di fase II (TANGO), l'efficacia del farmaco in monoterapia (8 mg/kg, 59 pazienti di cui 85% AQP4-positivi) è stata comparata a quella dell'azatioprina (2-3 mg/kg, 59 pazienti di cui 90% AQP4-positivi). I pazienti trattati hanno mostrato un maggiore *time-to-first-relapse* (78,9 vs 56,7 settimane) ed una maggiore proporzione di pazienti *relapse-free* al termine dello studio (86% vs 53%, $p < 0,0001$). Inoltre, un'analisi preliminare ha suggerito una potenziale

maggior efficacia del farmaco nella coorte di pazienti con comorbidità autoimmuni (sindrome di Sjögren, artrite reumatoide, tiroiditi e connettiviti miste, le più comuni). Gli eventi avversi nei pazienti in trattamento con tocilizumab sono stati l'ipertransaminasemia (31%), le infezioni delle alte vie respiratorie (29%) e le infezioni urinarie (29%). L'incidenza globale di eventi avversi è risultata simile tra i due bracci del *trial*. Tra gli effetti collaterali severi (8% dei pazienti) si segnalano polmoniti (3%), un'infezione da *Herpes zoster*, una trombosi venosa profonda ed un'emorragia nei gangli della base. Un paziente trattato con tocilizumab è deceduto in seguito ad insufficienza respiratoria secondaria ad una lesione cervicale midollare.

Satralizumab

A differenza del tocilizumab, il satralizumab viene somministrato per via sottocutanea. L'efficacia del satralizumab nella prevenzione delle ricadute di malattia è stata studiata in due *trials* clinici randomizzati placebo-controllo in doppio cieco di fase III, SAKuraSky⁽³⁾ e SAKuraStar⁽⁴⁾, rispettivamente, come *add-on therapy*

e monoterapia. In entrambi i protocolli, il farmaco è stato somministrato sottocute al dosaggio fisso di 120 mg ogni due settimane per le prime 3 somministrazioni (basale, settimana 2 e settimana 4), quindi ogni 4 settimane.

Come *add-on therapy*, il farmaco è stato dato in associazione alla preesistente terapia immunosoppressiva (azatioprina, micofenolato mofetile o steroidi orali, 41 pazienti di cui il 66% AQP4-positivi) e confrontato con l'assunzione del solo immunosoppressore (42 pazienti, di cui il 67% AQP4-positivi). Il farmaco si è dimostrato efficace nel ridurre il rischio di ricaduta di malattia, con l'80% dei pazienti *relapse-free* al termine del *trial*, confrontati con il 57% dei pazienti trattati con il solo immunosoppressore ($p=0,02$).

Tuttavia, l'analisi preliminare nei pazienti AQP4-negativi non ha evidenziato un significativo vantaggio del satralizumab rispetto al solo immunosoppressore (rispettivamente, 64% vs 57% di pazienti *relapse-free* a fine *trial*). Inoltre, il farmaco non si è dimostrato più efficace del solo immunosoppressore negli *endpoints* se-

condari, quali la riduzione del dolore o della fatica.

Il tasso globale di eventi avversi severi ed infezioni è risultato simile tra i due bracci. Gli eventi avversi più comuni sono stati le naso-faringiti (24%), le infezioni a carico delle alte vie respiratorie (24%), la cefalea (24%), le infezioni delle vie urinarie (17,1%), la leucopenia (14,6%) e le reazioni nel sito di iniezione (12,2%).

Il *trial* SAKuraStar ha documentato risultati simili, sia in termini di efficacia che di sicurezza. Lo studio è stato condotto su 95 pazienti randomizzati ad un braccio in terapia con satralizumab (63 pazienti, dei quali il 65% AQP4-positivi) o ad un braccio placebo (32 pazienti, dei quali il 72% AQP4-positivi). Alla fine dell'osservazione, la proporzione di pazienti *relapse-free* era il 70% nel braccio in trattamento ed il 50% nel braccio placebo. Al contrario, tra i pazienti AQP4-negativi, il 43% dei trattati ed il 33% del braccio hanno presentato una ricaduta. Ancora una volta, il tasso di eventi avversi è risultato simile tra i due gruppi, con le infezioni delle vie urinarie (17,5%) e delle alte vie respiratorie (15,9%) i più comuni.



Tuttavia, il tasso di eventi avversi seri (32,1/100 pazienti anno) è risultato maggiore nel gruppo in trattamento con satralizumab.

Inibizione della produzione anticorpale: anti-CD20 ed anti-CD19

Gli anticorpi monoclonali diretti contro gli antigeni di membrana CD20 ed anti-CD19 agiscono depletando il braccio umorale dell'immunità rappresentato dai linfociti B.

Anti-CD20: rituximab

Il rituximab⁽⁵⁾ è un anticorpo chimerico che si lega all'antigene CD20, espresso sulla superficie dei linfociti B e pre-B, ma non sulle plasmacellule. La sua efficacia è stata ampiamente provata da numerosi studi retrospettivi e *open-label*, al punto che, a fine 2017, è stato inserito nella lista 648 dei medicinali a carico del Servizio Sanitario Nazionale italiano per il trattamento della NMOSD.

Lo schema di trattamento può prevedere una prima fase di induzione, seguita dalla sua somministrazione a dosaggio fisso semestrale, o una somministrazione pulsata sulla base della conta dei linfociti CD19 e CD20 positivi.

Nel 2020, sono stati pubblicati i dati del primo *trial* randomizzato placebo-controllo in doppio-cieco (due bracci da 19 pazienti con NMOSD AQP4-positivi ciascuno), in cui il rituximab è stato somministrato al dosaggio di 375 mg/m² endovenosi settimanali per le prime 4 settimane, seguiti da una somministrazione semestrale (1.000 mg a due settimane di distanza). A 72 settimane, il 100% dei soggetti in rituximab è risultato *relapse-free*, contro il 63% dei pazienti in placebo (p=0,0058). Gli eventi avversi più comuni sono stati le reazioni infu-



sionali (37%), le naso-faringiti (37%), la cefalea (21%) e le infezioni a carico delle alte vie respiratorie (21%).

Durante il *trial* si sono registrati quattro eventi avversi seri nei pazienti in rituximab, tra i quali un carcinoma uterino. Tuttavia, nella pratica clinica, è noto che l'uso prolungato del rituximab può associarsi a ipogammaglobulinemia.

Anti-CD19: inebilizumab

L'inebilizumab⁽⁶⁾ è un anticorpo monoclonale umanizzato che si lega all'antigene di membrana CD19, che è specifico di diversi sottotipi cellulari B, tra cui i plasmablasti, consentendo pertanto una riduzione della produzione anticorpale più specifica.

Questo farmaco rappresenta il secondo farmaco approvato dalla FDA per il trattamento della NMOSD ed il *trial* della sua approvazione è stato concluso anticipatamente per evidente effetto a favore del farmaco rispetto al placebo (*N-Momentum*). Questo *trial* clinico placebo-controllo randomizzato in doppio cieco ha previsto la somministrazione di inebilizumab al dosaggio di 300 mg per via endovenosa al giorno 1 ed al giorno 15 a pazienti con NMOSD (174 pazienti, di

cui il 92,5% AQP4-positivi), mentre i restanti 56 pazienti (di cui il 92,8% AQP4-positivi) hanno ricevuto un placebo.

Lo studio ha dimostrato una riduzione del rischio di ricadute pari al 73% in tutti i pazienti, con efficacia ancora maggiore nei pazienti AQP4-positivi (riduzione del 77%).

Alla fine dello studio, l'88% dei pazienti trattati è risultato *relapse-free*. Inoltre, il farmaco si è dimostrato efficace anche nel raggiungimento degli *endpoints* secondari, quali la riduzione del rischio di peggioramento clinico, del numero di nuove lesioni alla RM e delle ospedalizzazioni legate alla malattia.

Gli eventi avversi sono stati osservati in egual misura nel braccio trattato ed in quello placebo, dei quali i più frequenti sono stati le infezioni delle vie urinarie (11%), l'artralgia (10%), le reazioni infusionali (9%), la cefalea (8%), la lombalgia (7%) e le naso-faringiti (7%). Eventi avversi seri sono stati osservati nel 5% dei pazienti in trattamento, tra i quali si segnalano polmonite atipica, ipertransaminasemia, colangite, colecistite ed infezione delle vie urinarie.

Durante la fase di estensione *open-la-*

bel del *trial*, un paziente è deceduto in seguito alla comparsa di una lesione infiammatoria di natura non determinata. Inoltre, il 13% dei pazienti dopo due anni di trattamento ha sviluppato un'ipogammaglobulinemia.

Inibizione della cascata del complemento: anti-proteina C5

Eculizumab

L'eculizumab⁽⁷⁾ è un anticorpo monoclonale umanizzato che inibisce il fattore C5 del complemento e previene il suo clivaggio nelle componenti C5a (anafilotossina pro-infiammatoria) e C5b (essenziale per la formazione del complesso di attacco di membrana). Rappresenta il primo farmaco approvato dalla FDA per il trattamento della NMOSD AQP4-positiva, alla luce dei risultati del suo *trial* clinico di fase III randomizzato in doppio cieco placebo-controllo (PREVENT). Il *trial* ha interessato un totale di 143

pazienti con NMOSD AQP4-positivi, randomizzati in un braccio ricevente il farmaco (eculizumab, 900 mg ogni settimana per le prime 4 settimane, seguite da 1.200 mg ogni 2 settimane, 96 pazienti) ed in un braccio placebo (47 pazienti). Il 76% dei pazienti assumeva in associazione anche altro farmaco immunosoppressore.

Alla fine dello studio, il 97% dei pazienti trattati vs il 67% dei pazienti in placebo è risultato *relapse-free* ($p < 0,001$), ma il farmaco non si è dimostrato efficace nella riduzione dell'accumulo di disabilità.

Gli eventi avversi più comuni sono stati le infezioni a carico delle alte vie respiratorie (29%), la cefalea (23%) e le naso-faringiti (21%). Un paziente in terapia con eculizumab in associazione con azatioprina è deceduto per empiema polmonare. Tuttavia si segnala che, poiché l'inibizione del sistema del complemento può associarsi ad infezioni sostenute da batteri capsu-

lati, tutti i pazienti arruolati erano stati preventivamente vaccinati contro la *Neisseria meningitidis*.

Conclusioni

L'armamentario terapeutico della NMOSD si sta arricchendo con farmaci biologici ideati sulla base del meccanismo patogenetico della malattia. Queste terapie si sono dimostrate altamente efficaci nella prevenzione del rischio di ricadute nei pazienti AQP4-positivi, mentre necessitano di ulteriori conferme nei pazienti AQP4-negativi.

Nei *trials* clinici, gli effetti collaterali sono risultati in larga parte simili tra i diversi farmaci e comprendono le infezioni delle alte vie respiratorie o delle vie urinarie, le reazioni in sede di iniezione o infusione e la cefalea.

La fase *post-marketing* sarà fondamentale per comprenderne il potenziale immunosoppressivo od oncogeno a lungo termine ■

Bibliografia

1. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015;85(2):177-89.
2. Zhang C, Zhang M, Qiu W, et al; TANGO Study Investigators. Safety and efficacy of tocilizumab versus azathioprine in highly relapsing neuromyelitis optica spectrum disorder (TANGO): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2020;19(5):391-401.
3. Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, et al. Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med*. 2019;381(22):2114-24.
4. Traboulsee A, Greenberg BM, Bennett JL, et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2020;19(5):402-12.
5. Tahara M, Oeda T, Okada K, et al. Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2020;19(4):298-306.
6. Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, et al; N-MOmentum study investigators. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019;394(10206):1352-63.
7. Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, et al. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med*. 2019;381(7):614-25.