

Highlights dal 73° Congresso annuale dell'American Academy of Neurology (AAN)

Virtual Meeting 17-22 aprile 2021

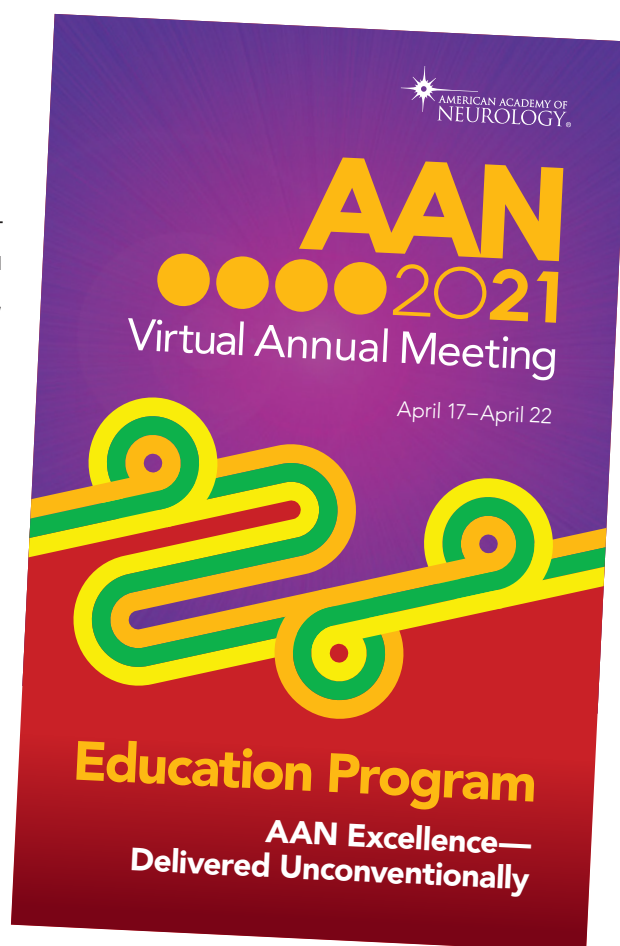
a cura della Redazione

Anche quest'anno la pandemia da COVID-19 ha costretto l'American Academy of Neurology (AAN) a modificare il Congresso annuale - il 73°, già programmato a San Francisco per il 17-22 aprile - in un *full virtual meeting*, eventualità alla quale peraltro gli organizzatori erano già preparati, annunciando la "conversione" al virtuale fin da dicembre 2020. Un enorme sforzo organizzativo ha consentito di mantenere elevata l'eccellenza della programmazione e dei contributi presentati, consentendone la fruizione a oltre 13.000 partecipanti, di circa 115 Paesi, la gran parte collegati *live*.

Con 7 sessioni plenarie e oltre 90 corsi tenuti dai maggiori esperti internazionali in ambito neurologico, più di 2.000 comunicazioni presentate in multipli formati (*poster*, *abstract*, sessioni scientifiche, etc.), l'accesso in tempo reale alle varie presentazioni e alle relative diapositive, la pos-

sibilità di interazione immediata con i vari relatori, più di 15 eventi di *networking*, la possibilità di creare sessioni di *chat* individuali o in piccoli gruppi, una sala espositiva virtuale, il *Meeting* virtuale ha confermato che l'assise annuale dell'AAN resta di fatto la più importante possibilità di aggiornamento e di formazione continua nei vari campi della neurologia. Gli Atti del Congresso sono stati pubblicati su *Neurology* (*April 13, 2021: 96, Supplement 15* - con accesso "condizionato"), mentre gli *abstract* sono di libera consultazione sulla piattaforma dedicata (index.mii-rasmart.com/AAN2021/). Tra i numerosi interventi in tema di sclerosi multipla, se ne segnalano tre che confermano l'efficacia e la sicurezza di cladribina, l'innovativa molecola sintetiz-

zata da Merck e commercializzata dal 2019. Oltre agli *abstract* dei tre contributi di seguito commentati, sono liberamente consultabili sui siti della Merck anche i relativi *poster* (medical.emdserono.com/en_US/home/neurology.html#).



De Stefano N, Barkhof F, Montalban X, Achiron A, Derfuss T, Chan A, Hodgkinson S, Prat A, Leocani L, Schmierer K, Sellebjerg F, Vermersch P, Wiendl H, Keller B, Roy S

Reduction in CUA MRI lesions in the first 6 months after cladribine tablets treatment for highly active relapsing multiple sclerosis: MAGNIFY-MS subgroup analysis

AAN 2021 Virtual Congress (17–22 April), Poster P15.072

L'aggiornata analisi per sottogruppi dello studio MAGNIFY-MS (*Evaluation of the Onset of Action in Highly Active MS - NCT03364036*) conferma la rapidità di azione di cladribina compresse alla posologia approvata (3,5 mg/kg, dose cumulativa per due cicli in 2 anni – CT3,5) in pazienti adulti con sclerosi multipla recidivante ad alta attività (ovvero: 1 recidiva nell'anno precedente e almeno 1 lesione gadolinio-positiva in T1; oppure 9 o più lesioni in T2, indipendentemente se in terapia o meno con DMT (*disease-modifying therapy*); o ancora 2 o più recidive nell'anno precedente, sempre indipendentemente se in terapia o non con DMT. I dati di efficacia dei trials registrativi CLARITY - CLARITY Extension ha dimostrato la netta superiorità di CT3 vs placebo nella riduzione delle lesioni cerebrali CUA standardizzate (*standardized combined unique active lesions*) nell'arco delle 96 settimane dello studio.

Con uno "stretto" monitoraggio dell'*imaging* di risonanza magnetica nucleare (MRI), la nuova analisi dello studio MAGNIFY-MS presentata all'AAN 2021 ha evidenziato che l'esordio di questa azione di prevenzione/riduzione delle CUA di cladribina è estremamente precoce e si manifesta già dalla fine del primo mese di trattamento e tende poi ad incrementarsi nel tempo durante il periodo di osservazione, ovvero alla fine del sesto mese di trattamento. È inoltre emerso che la riduzione delle CUA (*vs* basale) è significativa ($P < 0,0001$) per tutti i cinque sottogruppi selezionati (HRA, *high relapse activity* / non-HRA / pazienti *naïve* / pazienti con pregressa DMT / pazienti con CUA al basale > 0) e per tutti i periodi considerati (al basale / periodo 1: dal 1° al 6° mese / periodo 2: dal 2° al 6° mese / periodo 3: dal 3° al 6° mese).

Le lesioni CUA sono state standardizzate per la lunghezza del periodo

di osservazione e il numero di indagini MRI nello specifico periodo. Un modello di regressione lineare a effetti misti ha "incorporato" anche età, CUA e stato della disabilità secondo il punteggio all'*Expanded Disability Status Scale* ($> 3, \leq 3$) al basale.

In sintesi, le variazioni del numero delle CUA rispetto al basale e ai tre periodi considerati – standardizzato e stimato come media dei minimi quadrati – sono state, rispettivamente:

- per pazienti HRA: -2.018, -1.801, -1.446;
- per pazienti non-HRA: -1.201, -1.057, -0.827;
- per pazienti *naïve*: -1.460, -1.316, -1.092;
- per pazienti con pregressa DMT: -1.876, -1.637, -1.269;
- per pazienti con CUA > 0 al basale: -3.132, -2.790, -2.253.

Da notare che nell'ambito del Congresso statunitense, i risultati di un'altra ricerca sulla coorte dello studio



MAGNIFY-MS [Wiendl H, et al. *Characterization of Peripheral Immune Cell Dynamics and Repopulation Patterns in the First 12 Months of Cladribine Tablets Treatment: MAGNIFY-MS Study*. AAN 2021 Virtual Congress (17–22 April), Scientific Session S11.004] suggeriscono che il precoce esordio dell'azione di cladribina possa essere mediato attraverso uno specifico *pattern* di “ricostituzione immunitaria”

con iniziale decremento e successiva ripopolazione di linfociti B e T; in particolare, il marcato effetto nei primi 2 mesi di trattamento sulle cellule B, soprattutto su quelle della memoria (al contrario, le B *naïve*, fondamentali per la produzione di anticorpi in risposta alla vaccinazione anti-COVID-19, ripopolano immediatamente – si veda il terzo contributo commentato in questa Rassegna) potrebbe contribui-

re alla “rapidità d'azione” di cladribina, mentre proprio il relativamente persistente decremento dei linfociti B della memoria, marcato per i T, potrebbe rendere ragione dell'azione protratta di cladribina ben oltre il ciclo di trattamento programmato.

Sono dati che necessitano di ulteriori verifiche, soprattutto in era COVID (vedi anche il terzo studio proposto in questa Rassegna).

Battaglini M, Sormani MP, Luchetti L, Gentile G, Cortese R, Alexandri N, De Stefano N.

Reduced grey matter atrophy in patients with relapsing multiple sclerosis treated with cladribine tablets

AAN 2021 Virtual Congress (17–22 April), Poster P15.089

Una mole crescente di evidenze indica che la sclerosi multipla (SM) è anche una patologia della materia grigia (GM, *grey matter*), la cui atrofia, ad esordio piuttosto precoce, è associata alla progressione della disabilità e al declino cognitivo nei pazienti affetti dalla malattia.

Gli studi registrativi CLARITY (NCT00213135) hanno già dimostrato che il trattamento con cladribina compresse alla posologia approvata (3,5 mg/kg di peso corporeo: dose cumulativa per due cicli in 2 anni - CT3.5) riduce (*vs* placebo) l'atrofia cerebrale rispetto al placebo, correlando con un minor rischio di progressione della disabilità (De Stefano et al. MSJ 2018).

All'AAN 2021 lo stesso gruppo di ricercatori ha presentato un'ulteriore valutazione *post-hoc* della coorte CLARITY, focalizzata sulle variazioni di volume della GM e della sostanza bianca (WM, *white matter*) in pazienti

con SM recidivante. Per eliminare un potenziale *bias* correlato alla possibilità della coesistenza di pseudoatrofia, le immagini di risonanza magnetica T1-pesate pregadolino ottenute dopo 6 mesi di trattamento (CT3.5, $n=267$; placebo, $n=265$) sono state analizzate indipendentemente dalle immagini da 6-24 mesi (CT3.5, $n=184$; placebo, $n=186$). La valutazione dell'*imaging* è stata sempre realizzata con un *software* dedicato, conosciuto come *FMRIB Software Library* (sigla FSL - "libreria software per la risonanza magnetica funzionale"), costituito da una serie di programmi che incorporano strumenti di analisi delle immagini e programmi di statistica per l'analisi dei dati MRI, sia funzionali che strutturali; i dati strutturali sono specificatamente analizzati dal programma SIENA-XL, elaborato proprio per analizzare il cambiamento strutturale del cervello, e quindi stimare anche l'atrofia cerebrale.

Nella coorte CLARITY le variazioni medie annualizzate nei due bracci dello studio sono state quindi elaborate statisticamente con un modello di varianza relativamente alla percentuale di volume della sostanza grigia (PGMV) e della sostanza bianca (PWMV). Come peraltro atteso, cladribina ha ridotto il volume di GM e WM rispetto al placebo nei primi 6 mesi di trattamento, coerentemente con la pseudoatrofia farmaco-indotta. Nei mesi successivi (6-24 mesi) è, al contrario, emersa la capacità del farmaco di ridurre la perdita di volume cerebrale, con una differenza statisticamente significativa per la GM, ovvero: variazione PGMV CT3.5 -0,90 *vs* placebo -1,27 ($p=0,026$); variazione PWMV CT3.5 -0,32 *vs* placebo -0,40 ($p=0,52$). In altri termini, dopo un periodo di pseudoatrofia (0-6 mesi), CT3.5 da 6 a 24 mesi di trattamento riduce la perdita di volume cerebrale, in particolare della GM rispetto al placebo.

Si tratta di risultati di estremo interesse che suggeriscono un effetto importante di cladribina sulla perdita di sostanza grigia, che verosimilmente può contribuire a ridurre il rischio di progressione della disabilità.

La correlazione tra perdita di sostanza grigia ed evoluzione sfavorevole della malattia era peraltro già emersa da uno studio multicentrico internazionale del *MAGNIMS Study Group - Magnetic Resonance Imaging in MS* [Rocca MA, et al. *Association of gray matter atrophy patterns with clinical phenotype and progression in multiple sclerosis. Neurology. 2021;96(11):e1561-e1573*], tramite processazione delle immagini di risonanza magnetica con tecnica SBM (rilassamento paramagnetico, secondo la teoria *Solomon-Bloembergen-Morgan*), invece della classica VBM (*voxel based morphometry*).

In sintesi, rispetto ai controlli sani, i pazienti CIS (sindrome clinicamente isolata) hanno mostrato un'atrofia circoscritta alla sostanza grigia sottocorticale, cerebellare, temporale e della rete della salienza, mentre i pazienti con SM recidivante-remittente (SM-RR) hanno mostrato un'atrofia diffusa; l'atrofia della sostanza gri-

gia cerebellare, sottocorticale, sensoriomotoria, fronto-parietale e della rete della salienza è stata trovata in pazienti con SM primariamente progressiva rispetto ai controlli, e nei pazienti con SM secondariamente progressiva rispetto a quelli con SM-RR. Inoltre, un *team* di ricercatori italiani dello stesso gruppo ha presentato all'AAN 2021 [De Meo E, et al. *Identifying distinct cognitive phenotypes in multiple sclerosis. AAN 2021 Virtual Congress (17-22 April), Scientific Session S28.001*] uno studio su un'ampia coorte di pazienti (oltre 1.200), valutandone con test specifici la funzione cognitiva. I dati raccolti (in un sottogruppo anche di MRI) hanno identificato 5 "fenotipi cognitivi", ovvero:

- cognizione immutata (19%) – perlopiù in soggetti giovani e con durata inferiore di malattia;
- lieve coinvolgimento della memoria verbale/fluency semantica (30%) – fenotipo anch'esso prevalente in soggetti giovani o con malattia allo stadio iniziale, pur se in presenza di un volume ippocampale ridotto;
- lieve coinvolgimento multidominio (19%) – con evidente riduzione del volume della sostanza grigia;
- grave coinvolgimento di attenzione/

funzioni esecutive (14%) – con un più elevato volume di carico lesionale iperintenso in T2;

- grave coinvolgimento multidominio (18%) – con evidenza MRI di un danno cerebrale esteso.

Come atteso, la disabilità fisica era inferiore nei soggetti con cognizione preservata e più elevata nei soggetti con grave coinvolgimento multidominio. Il *deficit* cognitivo si aggravava alla progressione della malattia.

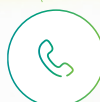
È interessante notare che solo il 19% dei soggetti aveva una cognizione preservata, mentre il 18% era gravemente compromesso in più domini, riflettendo la pervasività e la gravità di questa forma di disabilità tra le persone affette da SM; dati invero preoccupanti e che avvalorano l'importanza dei test neuropsicologici nell'ambito della valutazione clinica di *routine* delle persone affette da SM.

La classificazione proposta dal gruppo italiano – che supera la tradizionale dicotomia della classificazione "cognizione conservata/compromessa" – può essere utile per la ricerca futura sulla compromissione cognitiva nella SM e, soprattutto, per definire approcci di gestione personalizzati e strategie riabilitative nella pratica clinica.



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.

Giovannoni G, Berger J, Leist T, Jack D, Galazka A, Nolting A, Damian D.

Updated post-approval safety of cladribine tablets in the treatment of multiple sclerosis, with particular reference to respiratory viral infections and COVID-19

AAN 2021 Virtual Congress (17–22 April), Poster P15.196

Oltre a numerose conferme di efficacia, all'AAN 2021 sono stati presentati ulteriori dati sulla sicurezza di cladribina anche nell'attuale situazione pandemica. L'aggiornamento dei dati post-commercializzazione sulla *safety* dell'innovativa molecola ne confermano la sicurezza anche nella *real life*. Lo studio di Giovannoni G *et al.* ha raccolto i dati sugli eventi avversi (AE, *adverse event*) anche non gravi, principalmente dai Registri di malattia e dal *Merck KGaA safety database* (Merck pubblica periodici rapporti sul rapporto rischio-beneficio), ma anche da segnalazioni spontanee individuali, studi *post-marketing* non interventistici e altre fonti specificatamente sollecitate.

A luglio 2020, ovvero al momento della sottomissione del contributo all'AAN, erano stati registrati 3.357 EA negli oltre 18.000 soggetti trattati con cladribina dopo la sua approvazione (3,5 mg/kg di peso corporeo: dose cumulativa per due cicli in 2 anni - CT3.5); di questi EA, il 13% circa sono stati classificati come gravi: linfopenia grave 0,21%, infezione da Herpes Zoster 1,07%, tubercolosi 0,05%, infezioni gravi 1,23%, leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) 0%, infezioni opportunistiche 0,04%, neoplasie 0,23%, nessuna anomalia congenita. Il *pattern* delle infezioni virali respiratorie, solitamente non gravi e con incidenza sovrapponibile a quella del braccio placebo, è risultato co-



erente con quello emerso dagli studi registrativi. Inoltre, nel poster presentato all'AAN, aggiornato a gennaio 2021, sono segnalati 261 casi di COVID-19 (160 confermati, 101 sospetti, la gran parte con sintomi respiratori non gravi) su un totale di oltre 18.000 soggetti (coorti degli studi registrativi più pazienti trattati con CT3.5 dopo la sua commercializzazione). L'infezione da Coronavirus ha comunque determinato un solo decesso nei soggetti in trattamento con cladribina; inoltre, in nessuno degli altri casi si è resa necessaria la ventilazione meccanica. In altri termini, i pazienti con malattia da Coronavirus sospetta o confermata e trattati con CT3.5 continuano ad avere un decorso clinico simile a quello della popolazione generale che contrae l'infezione.

Si è già segnalato il contributo MAGNIFY-MS presentato all'AAN sul *pattern* peculiare di deplezione/ricostituzione della popolazione linfocitaria nel corso del trattamento con cladribina, *pattern* che potrebbe "giustificare" l'evidenza dell'efficacia e del-

la sicurezza dell'impiego di cladribina anche durante la pandemia in corso e le correlate campagne di vaccinazione. Ad analoghi risultati era giunto un gruppo di studio israeliano, dimostrando che la terapia con cladribina non compromette la risposta umorale protettiva indotta dal vaccino a mRNA di BioNTech/Pfizer, indipendentemente dalla conta linfocitaria (Achiron A, *et al. Humoral immune response to COVID-19 mRNA vaccine in patients with multiple sclerosis treated with high-efficacy disease-modifying therapies. Ther Adv Neurol Disord. 2021; 14:17562864211012835. eCollection 2021* – vedi SMile n° 3/2021 sul sito della Rivista smilejournal.it/rivista/).

Nel complesso le evidenze attualmente disponibili indicano che cladribina, oltre alla sua confermata efficacia su recidive e progressione della disabilità e alla sostanziale assenza di impatto negativo sull'infezione da Coronavirus, non interferisce con un'adeguata risposta alla vaccinazione anti-COVID-19, almeno con vaccini a mRNA.