

Highlights XXV World Congress of Neurology (WCN 2021)

Roma, 3-7 ottobre 2021

a cura della Redazione



L'emergenza pandemica ha costretto alla modalità *fully virtual* anche il XXV Congresso Mondiale di Neurologia, previsto a Roma dal 3 al 7 ottobre, in *partnership* contemporanea con il Congresso Annuale della Società Italiana Di Neurologia (WCN-SIN 2021), che aveva svolto un incessante lavoro perché l'evento fosse assegnato al nostro Paese. Nonostante la modalità completamente virtuale il WCN-SIN 2021 ha avuto un'ampia partecipazione, con oltre 4.000 partecipanti collegatisi alla piattaforma digitale interattiva, che resterà *online* – a pagamento per i non soci – fino al 21 gennaio 2022 (<https://wcn-neurology.com/>). L'accesso è invece libero all'*Abstract Book*, pubblicato su un supplemento del *Journal of Neurological Sciences (J Neurol Sci. Volume 429, Supplement, October 2021, 118113 - Abstracts from the World Congress of Neurology (WCN 2021))*. Significativo il "sottotitolo" del WCN-SIN 2021: *Inspired*

by the past to build the future of Neurology. Di alto livello i contributi presentati da circa 270 Relatori, che hanno avuto la possibilità di interagire in diretta in discussione tra di loro e con gli specialisti collegati. Nei 6 Simposi regionali, nelle 77 Sessioni scientifiche e nei 45 *Teaching courses* sono state affrontate tutte le sfide neurologiche globali, con aggiornamenti e indicazioni future su varie patologie: dalla sclerosi multipla – con significativi interventi del Prof. Giancarlo Comi, che ha ribadito l'importanza di un avvio precoce della terapia già in fase RIS (sindrome radiologicamente isolata), del Prof. Xavier Montalban, che ha fatto il punto sulle forme progressive di malattia, e della Prof.ssa Maria Trojano, che ha sottolineato l'importanza degli studi post-commercializzazione/*di real life* – all'emicrania, e ancora alle malattie neuromuscolari (con la promettente terapia genica), all'ictus ischemico acuto, alla de-

menza, alla malattia di Parkinson e, ovviamente, alle manifestazioni neurologiche COVID-19-correlate (segnalate in oltre 200.000 pubblicazioni fino ad agosto 2021). È interessante segnalare anche una caratteristica peculiare del WCN 2021, i cui organizzatori hanno fortemente voluto e supportato il coinvolgimento di Relatori e Presidenti di tutto il mondo, oltre a favorire, anche dal punto di vista economico, la partecipazione di giovani neurologi e specializzandi provenienti dai Paesi più poveri. Dei numerosi contributi italiani in tema di sclerosi multipla, se ne segnalano due particolarmente significativi, di seguito riportati con un sintetico commento: lo studio di *real world* del Policlinico Universitario Sant'Andrea di Roma sulla cladribina e la partecipazione della Prof.ssa Maria Pia Amato, Presidente dell'ECTRIMS, ad un breve *Teaching Course* che ha sintetizzato, tra l'altro, i "punti chiave" su SM e gravidanza.

Barbuti E, Ianniello A, Nistri R, Ruggieri S, Borriello G, Pozzilli C.

Real world experience with Cladribine at Sant'Andrea Hospital of Rome

ePoster EP0875/#1663 in J Neurol Sci, Volume 429

Supplement, 2021 (118113 - www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022510X21008091).

Background and Aims	Among drugs used for Multiple Sclerosis (MS), Cladribine (Mavenclad®) is the most recent commercially available in Italy. Here, we report the real-world experience from patients treated with Cladribine in our MS Center.
Methods	Clinical data included Expanded Disability Status Scale (EDSS) scores and relapses. Confirmed disability improvement (CDI) and confirmed disability worsening (CDW) was defined by a 1-point increase or decrease in the EDSS score respectively. MRI findings were also recorded.
Results	We collected data from 60 patients (11 males; 49 females). Fifty-six patients had a relapsing remitting course (RRMS), 4 patients had a secondary progressive phenotype (SPMS). Mean age at baseline was 35,40 ± 8,79. Mean and median EDSS at baseline was 2,8 and 2,5 (range 1-5.5) respectively. Prior to Cladribine, 29 patients received 2 or more disease modifying treatments (DMTs), 13 patients had 1 DMT and 18 patients were naïve. The mean follow-up was 16 months ± 9.38. CDI was found in 6 patients and CDW in 2 patients. Four patients had relapses. Follow-up MRIs was available up to now in 34 patients, 10 of them show at least one new MRI lesion. No adverse events were reported except for 1 case of recurrent cystitis and 1 of lymphopenia grade 3. Only one patient was shifted to another DMT for lack of efficacy.
Conclusions	These data provide information on routine use of Cladribine while the most existing knowledge about the use of Cladribine comes from phase 3 clinical trials.

La discreta numerosità campionaria (60 pazienti) ed un *follow-up* protratto fino ad oltre 25 mesi, conferiscono adeguata attendibilità ai risultati di *real life* del gruppo romano, Centro di riferimento nazionale, che vanta un'esperienza ultradecennale con cladribina, con ottimi risultati: a 10 anni il 50% dei pazienti trattati, tra cui quelli arruolati negli studi registri, non ha avuto recidive cliniche né attività alla risonanza magnetica, confermando l'efficacia e la sicurezza di cladribina nella SM recidivante-remittente.

Gli Autori segnalano in particolare:

- un miglioramento accertato della disabilità in 6 pazienti e un peggiora-

mento soltanto in 2;

- la comparsa di recidive in soli 4 pazienti;
- la comparsa di nuove lesioni all'*imaging* di risonanza magnetica nucleare in 10 dei 34 pazienti valutabili;
- due eventi avversi non rilevanti (1 cistite ricorrente, 1 linfopenia di grado 3 senza comparsa di infezioni o di altri eventi avversi correlabili);
- in un solo caso si è reso necessario lo *shift* ad un altro farmaco modificante il decorso di malattia.

In altri termini, nei primi due anni di trattamento con cladribina, il 93% dei soggetti non ha manifestato recidiva e nell'82% dei casi la RMN non ha

evidenziato progressione della malattia, a dimostrazione che il trattamento "precoce" con l'innovativo farmaco può "bloccare sul nascere" un'evoluzione sfavorevole.

I risultati migliori si sono infatti registrati nei pazienti *naïve* rispetto a quelli precedentemente trattati con altro DMD e quindi passati alla cladribina.

Da sottolineare, infine, che recentemente (luglio 2021) l'AIFA ha rimosso la limitazione che riservava l'uso di cladribina ai pazienti con controindicazione ad almeno uno dei seguenti farmaci: fingolimod, natalizumab o alemtuzumab.

Multiple sclerosis and other demyelinating diseases: MS over the lifetime

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

MS AND PREGNANCY

MODERATORE Prof.ssa Catherine Lubetzki, Sorbona, Parigi

RELATORE Prof.ssa Maria Pia Amato, Università di Firenze

LINK Disponibile *on-line* sulla citata piattaforma virtuale del Congresso

Nel suo breve intervento, la Prof.ssa Amato ha efficacemente sintetizzato alcuni “punti chiave” nella gestione di donne affette da sclerosi multipla che manifestino il desiderio di procreare o comunque abbiano già avviato una gravidanza, talora non desiderata.

In sintesi:

- relativamente alle tecniche di riproduzione assistita (richieste dal 15% delle donne con SM), numerosi studi hanno confermato un incrementato rischio di recidive, massimo nel primo trimestre post-procedura (*versus* recidive pre-procedura), in particolare se si impiegano agonisti dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH) e/o la procedura fallisce; premesso che è comunque preferibile ricorrere agli antagonisti del GnRH, l'incremento dell'attività di malattia potrebbe essere correlato anche alla sospensione, prima della procedura, della terapia modificante il decorso della malattia (DMT, *disease-modifying therapy*). Di questo rischio aumentato occorre ovviamente informare la persona con SM che chiede una procreazione medicalmente assistita (PMA) e, se decide di tentarla, è raccomandato di non sospendere la DMT fino al concepimento;

- è auspicabile la realizzazione di un protocollo standardizzato dedicato alla donna con SM che decide di ricorrere

alla PMA, protocollo che dovrebbe implementare questionari mirati alla valutazione di ansia/stress che possono potenzialmente concorrere alla comparsa di recidive post-procedura, oltre che al suo insuccesso;

- relativamente alla vaccinazione anti-COVID-19 in gravidanza, è di fatto controindicata nel primo trimestre e comunque numerose evidenze suggeriscono che una percentuale significativa di donne con SM non sviluppano un titolo anticorpale efficace; la questione resta controversa, correlata soprattutto al *timing* di inoculazione del vaccino dopo eventuale sospensione della DMT, in particolare dei farmaci anti-CD20 (per alcuni occorre attendere fino a 9 mesi ed oltre dall'ultima dose di farmaco somministrata), e comunque anche una “robusta” risposta linfocitaria non sempre correla con protezione adeguata dall'infezione;

- relativamente al trattamento delle non frequenti recidive in corso di gravidanza, il trattamento con corticosteroidi andrebbe limitato nel primo trimestre alle forme moderate-gravi, poiché sussistono rischi di tossicità fetale (labio-palatoschisi);

- nel settembre 2019 il *Committee for Medicinal Products for Human Use*

(CHMP) dell'EMA ha espresso parere positivo sull'aggiornamento del foglietto illustrativo degli interferoni beta (IFN β), che possono essere somministrati alle donne con SM recidivante durante la gravidanza, se clinicamente necessario, e anche durante l'allattamento, in quanto non vi è prova di alcun effetto dannoso per il nascituro. Si consideri, d'altra parte, che l'eventuale interruzione del trattamento con IFN β o glatiramer acetato (GA) correla con un aumento del tasso di ricadute durante i primi mesi dopo il parto; è bene ricordare, inoltre, che ad oggi l'unico farmaco approvato in fase di allattamento è l'IFN β , mentre non sono ad oggi disponibili dati circa l'escrezione di GA nel latte materno e pertanto, pur non essendo controindicato, non ne è consigliabile l'uso in questa fase;

- relativamente alla pianificazione della gravidanza, occorre valutare caso per caso, tenendo conto soprattutto dell'attività di malattia e considerando che occorre “minimizzare” le gravidanze indesiderate; non esistono controindicazioni per nessun metodo contraccettivo, ma occorre prudenza in donne con mobilità ridotta e/o trombofilia, nelle quali l'uso di estrogeni orali va di fatto evitato (rischio tromboembolico) a favore di altri metodi contraccettivi non ormonali.

sclerosi Multipla nuovi dati di real-world su cladribina mostrano efficacia sostenuta e benefici sulla qualità di vita

BREAKINGNEWS

Nel corso del 37° Congresso dell'European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS - 13-15 ottobre 2021) sono stati presentati i dati di *real-world ad interim* su cladribina compresse, che dimostrano come pazienti con sclerosi multipla recidivante abbiano manifestato un significativo miglioramento nei parametri relativi alla qualità di vita (QoL) dopo il primo ciclo di trattamento, nel primo anno, con il farmaco. Inoltre, gli ultimi dati su cladribina compresse che hanno valutato il livello di disabilità e di mobilità a lungo termine, hanno evidenziato, nei pazienti trattati, un beneficio sostenuto successivamente all'ultimo ciclo di trattamento e una minore necessità di ricorrere alla sedia a rotelle o a supporti per la deambulazione.

Una nuova analisi *ad interim* dello studio *open-label* CLARIFY-MS di fase IV ha dimostrato miglioramenti nei parametri QoL in 426 pazienti con SM recidivante all'inizio del ciclo di trattamento (Anno 1). Dopo aver completato metà del dosaggio

cumulativo di cladribina compresse raccomandato nell'arco di due anni, sono stati osservati miglioramenti rispetto al basale per i punteggi compositi di salute fisica e mentale ($p < 0,0001$ nominali) misurati dal questionario Qualità di vita-54.

I dati di sicurezza sono stati coerenti con il profilo di sicurezza osservato nel programma di sviluppo clinico di cladribina compresse.

Le persone che convivono con la SM sanno che l'effetto di un trattamento va ben oltre ciò che emerge dalla risonanza magnetica o dalle analisi del sangue. Molti pazienti affermano che l'impatto sul benessere fisico e mentale è altrettanto importante – ha dichiarato la Prof.ssa Jeannette Lechner-Scott, *Senior Staff Specialist Department of Neurology* e *Conjoint Professor* all'Università di Newcastle (AUS); I risultati relativi alla qualità della vita emersi dallo studio CLARIFY-MS ribadiscono come cladribina compresse abbia un impatto positivo su questi parametri in una fase piuttosto precoce del trattamento.

Sono stati inoltre presentati i più recenti dati finali dello studio di *follow-up* di fase IV CLASSIC-MS, che mostrano come il 90% dei pazienti con SM recidivante trattati con cladribina compresse non abbia avuto bisogno di usare una sedia a rotelle o non sia stato costretto a letto (quindi con un valore sulla scala EDSS < 7) dopo un *follow-up* medio di 10,9 anni (*range* 9,3-14,9). Inoltre, l'81,2% dei pazienti trattati con cladribina compresse non ha avuto bisogno di un supporto per la deambulazione.

Lo studio CLASSIC-MS ha studiato l'efficacia a lungo termine in 435 pazienti con SM recidivante (il 90,6% di questi pazienti è stato trattato con cladribina compresse nel corso degli studi CLARITY e CLARITY extension). Lo studio si è focalizzato sulla disabilità e mobilità a lungo termine – due aspetti importanti, considerando che la SM può provocare problemi alle capacità motorie, all'equilibrio e alla coordinazione che possono peggiorare nel corso del tempo.

Uno studio indipendente, presentato dal Prof. Adi Vaknin-Dembinsky, *Senior Neurologist, Hadassah Medical Center, Hebrew University*, di Gerusalemme (Israele), ha valutato la risposta anticorpale in persone sane e in pazienti con SM (non in trattamento o trattati con cladribina compresse o con IFN β -1a) dopo aver completato il ciclo vaccinale anti COVID-19 con il vaccino mRNA di Pfizer/BioNTech. Coerentemente con i dati precedentemente riportati, i pazienti trattati con cladribina compresse e quelli trattati con IFN β -1a che hanno ricevuto il vaccino Pfizer/BioNTech contro il COVID-19 hanno mostrato una risposta sierologica positiva (AU/ml >19), simile a quel-

la delle persone sane. In particolare, tutti i pazienti con SM trattati con cladribina compresse ($n=30$) hanno avuto una risposta sierologica positiva contro la proteina spike dalle 2 alle 3 settimane dopo la vaccinazione (media=226,3 \pm 121,4). Nello studio, l'intervallo più corto tra la vaccinazione e l'ultima somministrazione di cladribina compresse è stato di 12 settimane.

I risultati a lungo termine relativi a cladribina compresse che sono stati presentati nel corso del Congresso ECTRIMS 2021 dimostrano la possibilità di avere un impatto positivo sulla mobilità futura e sul livello di disabilità, rappresentando il motivo per cui cladribina compresse

dovrebbe essere considerata, tra le terapie modificanti il decorso della malattia (DMTs), un trattamento di scelta per quei pazienti adulti eleggibili che convivono con la SM recidivante ha dichiarato Danny Bar-Zohar, *Global Head of Development, Healthcare business* di Merck. Poiché le nuove varianti di COVID-19 spingono la pandemia in avanti e le linee guida raccomandano vaccinazioni di richiamo, siamo soddisfatti di avere nuovi dati che continuano a mostrare come i pazienti trattati con cladribina compresse con SM recidivante, che hanno ricevuto un vaccino mRNA COVID-19, abbiano una risposta anticorpale simile alla popolazione generale.

Evobrutinib: il primo inibitore della tirosina chinasi di Bruton che riduce le lesioni a lenta espansione nei pazienti con SM recidivante

Sempre in occasione del 37° Congresso dell'*European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis* (ECTRIMS - 13-15 ottobre 2021), sono stati presentati i dati di un'analisi *post-hoc* di fase II che dimostrano come evobrutinib, inibitore orale della Bruton-tirosin-chinasi (BTK), penetrante nel sistema nervoso centrale (SNC), abbia un impatto sulle lesioni cerebrali associate all'infiammazione cronica del SNC stesso. Questo rende evobrutinib il

primo inibitore della BTK a mostrare riduzioni significative delle lesioni a lenta espansione (SEL, *slowly expanding lesions*), lesioni croniche, attive, demielinizzate della SM, che si ritiene siano un indicatore precoce della progressione della SM.

L'analisi presentata è la prima a mostrare un inibitore BTK che riduce significativamente il volume delle SEL nei pazienti con SM recidivante, fornendo ulteriori prove a sostegno del meccanismo d'azione di evobrutinib

nel trattamento della SM recidivante e sottolineando il potenziale impatto della molecola sulla neurodegenerazione e sulla progressione della malattia ha dichiarato il Prof. Xavier Montalban, *Chairman & Director Neurology-Neuroimmunology Department & Neurorehabilitation Unit, Multiple Sclerosis Centre of Catalonia (Cemcat), Vall d'Hebron University Hospital*, di Barcellona.

L'analisi dello studio di fase II ha valutato l'effetto del trattamento con evobrutinib sul volume delle SEL dal basale alla settimana 48. Evobrutinib ha ridotto il volume delle SEL rispetto al placebo in modo dose-dipendente con l'effetto più alto ottenuto con 75 mg due volte/die ($p=0,047$). In un'analisi di sottogruppo, l'effetto di evobrutinib sul volume delle SEL è stato particolarmente evidente nei pazienti con malattia più avanzata. Le SEL sono un potenziale risultato dell'accumulo del danno neuronale, in particola-

re la perdita assonale, e si verificano indipendentemente dall'infiammazione acuta associata alle lesioni Gd+. Questi risultati, combinati con la riduzione delle lesioni Gd+ precedentemente presentate, suggeriscono che evobrutinib riduca sia la neuroinfiammazione acuta sia quella cronica le quali, insieme, portano a un peggioramento della disabilità. Oltre alla misurazione del volume delle SEL, un altro metodo recente per valutare la progressione della malattia della SM è la valutazione dei livelli dei neurofilamenti a catena leggera (NfL) del sangue.

Dati precedentemente condivisi hanno mostrato che evobrutinib abbassa significativamente i livelli di NfL nel sangue già alla settimana 12, con livelli che rimangono ridotti fino all'ultima analisi a 24 settimane. Nuovi dati relativi ad un'analisi *post-hoc* dello studio di fase II, presentati nel corso di una seconda presentazione orale al Congresso ECTRIMS, hanno dimostrato che elevati livelli di NfL al basale erano predittivi di un aumento di ricadute e dell'attività delle lesioni alla RM. La somministrazione di evobrutinib 75 mg una volta o due volte/die ha ridotto l'attività alla RM e le ricadute rispetto al placebo o a evobrutinib 25 mg/die per 24 settimane,

anche in soggetti con SM più avanzata con elevati livelli basali di NfL. Questi risultati iniziali nei dati NfL, combinati con i dati SEL, continuano a mostrare il potenziale beneficio di evobrutinib sulla progressione della malattia.

È stato inoltre presentato il più ampio set di dati di sicurezza integrati di un inibitore BTK nelle malattie autoimmuni. L'analisi, che ha utilizzato i dati raccolti su 1.083 pazienti provenienti da tre studi di fase II su lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide e SM recidivante, ha valutato diversi dosaggi, 25 mg o 75 mg/die o 50 mg o 75 mg due volte/die.

Evobrutinib è stato in generale ben tollerato, con tassi di eventi avversi simili tra evobrutinib e placebo in base all'indicazione e in tutti gli studi. Gli eventi avversi più comuni riportati sono stati: infezioni del tratto urinario (9,5% vs 8,5% placebo), rinofaringite (7,3% vs 5,5% placebo), diarrea (6,2% vs 4,8% placebo) e aumento dell'alanina aminotransferasi (ALT) (2,9% vs 1,5% placebo).

L'aumento delle transaminasi epati-



che è stato asintomatico e reversibile al momento della sospensione del trattamento.

Sono necessari nuovi trattamenti che colpiscano la neuroinfiammazione cronica all'inizio della SM recidivante per prevenire efficacemente la progressione e l'accumulo di disabilità, ha affermato Danny Bar-Zohar, *Global Head of Development* per il *business Healthcare* di Merck. I primi dati BTK di evobrutinib, sia su SEL che su NfL, che si ritiene prevedano la progressione della malattia, confermano ulteriormente la nostra convinzione del potenziale di evobrutinib come trattamento *best-in-class* per le persone con SM recidivante.

