

## **ALEMTUZUMAB PER IL TRATTAMENTO DELLA SCLEROSI MULTIPLA**

*A cura della Dott.ssa Maria Diana Naturale*

### Introduzione

Alemtuzumab è stato proposto per la prima volta come trattamento per la sclerosi multipla (SM) negli anni '90 [1, 2]. A seguito di sperimentazioni cliniche che dimostrano un effetto notevole sui tassi di recidiva, oltre che un effetto positivo sulla disabilità di lunga durata [3, 4, 5], è stato approvato per l'uso in 49 paesi nel mondo [6]. La sua principale indicazione riguarda la malattia attiva recidivante, sia come trattamento di prima che di seconda linea, anche se in alcuni paesi il suo uso è limitato ai pazienti che non hanno risposto a due o più terapie modificanti la malattia. Gli effetti più importanti si hanno sulla frequenza di recidiva, atrofia cerebrale e misure di disabilità [7, 8].

### Meccanismo d'azione

Alemtuzumab si lega selettivamente a CD52, una proteina abbondante sulla superficie dei linfociti B e T, e meno presente sulle cellule dell'immunità innata (es. Natural Killer) determinando una deplezione rapida e massiva di tali cellule, responsabili del processo infiammatorio alla base della SM, a cui fa seguito un ripopolamento linfocitario. Nonostante un meccanismo di azione che provoca una profonda linfopenia, raramente si riscontrano infezioni opportunistiche e nessuna eccessiva associazione con tumori maligni. Tuttavia, la malattia autoimmune acquisita (AID) è un evento avverso comune dopo il trattamento, che richiede un monitoraggio rigoroso al fine di facilitare l'individuazione e la gestione rapida. Nonostante questo problema, un unico programma di dosaggio e la durata dell'effetto rendono Alemtuzumab un'aggiunta ottimale alle opzioni di trattamento attualmente disponibili per la SM [1].

### Sviluppo di Alemtuzumab nel trattamento della SM

Prima del suo utilizzo come terapia per la SM, Alemtuzumab è stato autorizzato per il trattamento della leucemia linfatica cronica resistente a fludarabina, oltre che per i trapianti di organi e altri disturbi autoimmuni [9]. I dati preliminari relativi all'uso di Alemtuzumab nella SM progressiva avanzata erano promettenti, ma anche se i risultati radiologici erano incoraggianti, l'accumulo di disabilità dovuta all'atrofia cerebrale risultava aumentata 7 anni dopo il trattamento [1, 2, 7, 9]. Al contrario, nei pazienti con malattia recidivante si registrava una riduzione dei tassi di recidiva annualizzati (ARR) e un miglioramento della disabilità.

Studi clinici (CAMMS223, CARE-MSI e CARE-MSII)

Lo studio CAMMS223 (fase due) ha confrontato Alemtuzumab a basso e ad alto dosaggio contro un comparatore attivo ad alte dosi (interferone  $\beta$ 1-a sottocutaneo, Rebif®, 44 $\mu$ g tre volte/settimana) nei pazienti con MS precoce, attiva, recidivante-remittente [5]. Negli studi CARE-MSI [3] e CARE-MSII [4] si è valutato l'uso di Alemtuzumab, rispettivamente in pazienti naive o in pazienti precedentemente trattati con terapie modificanti la malattia, che avevano avuto una risposta inadeguata ( $\geq 1$  ricaduta). Come per lo studio CAMMS223, l'interferone  $\beta$  1-a è stato usato come comparatore attivo [10].

- CAMMS223

I 334 pazienti inseriti nello studio randomizzato con diagnosi di MS recidivante-remittente (RRMS) sono stati sottoposti a trattamento con Alemtuzumab 12 mg/die, Alemtuzumab 24 mg/die o interferone beta 1-a sottocutaneo ad alta dose tre volte a settimana. I risultati di questo studio sono stati significativi sia per l'outcome clinico che radiologico. I pazienti trattati con Alemtuzumab (12 e 24 mg) hanno dimostrato una riduzione dell'ARR del 74%, una riduzione dell'accumulo di disabilità duratura (SAD) del 71% e il miglioramento del punteggio medio EDSS (Expanded Disability Status Score) di 0,39 punti a 36 mesi. Al contrario, i pazienti trattati con interferone  $\beta$ 1-a hanno avuto un peggioramento del punteggio EDSS di 0,38 punti nello stesso periodo di tempo. Radiologicamente, sebbene sia stata osservata la riduzione del volume delle lesioni alla risonanza magnetica, sia nei pazienti trattati con Alemtuzumab che nei pazienti con  $\beta$ -interferone, questa è stata maggiormente rilevante nel gruppo Alemtuzumab, a 12 e 24 mesi; tuttavia, a 36 mesi, questo effetto non si è mantenuto significativo [5]. Il miglioramento nel punteggio EDSS si è mantenuto a 5 anni di follow-up [11].

- CARE-MSI e CARE-MSII

Questi studi sono stati condotti per un periodo di 2 anni [3, 4]. Nello studio CARE-MSI, i pazienti hanno ricevuto Alemtuzumab ad una dose di 12 mg/die [3], mentre nello studio CARE-MSII i pazienti sono stati randomizzati per ricevere una dose di 12 o 24 mg/die, anche se dopo un anno di studio tutti i pazienti hanno ricevuto 12 mg/die [4]. Ancora una volta, l'Alemtuzumab ha dimostrato superiorità rispetto all'interferone  $\beta$ 1-a. I pazienti hanno sperimentato una riduzione di ARR rispettivamente del 55% (CARE-MSI) e del 49% (CARE-MSII) [3, 4], anche il punteggio EDSS è migliorato in entrambi gli studi, anche se si è rivelato significativo solo nello studio CARE-MSII. Anche i risultati radiologici erano significativamente migliori nei pazienti trattati con Alemtuzumab rispetto all'interferone  $\beta$ 1-a, e tali risultati si sono mantenuti anche a 5 anni di follow-up [12]. Tali dati sono stati confermati dagli studi a lungo termine, in particolare l'ARR è risultato drasticamente ridotto del 91%, mentre la riduzione media di EDSS è stata di 0,2 punti [13].

Gli eventi avversi maggiormente osservati in seguito all'uso di Alemtuzumab includevano reazioni da infusione, infezioni e malattie autoimmuni acquisite, tra cui disturbi della tiroide, porpora trombocitopenica idiopatica (ITP) e nefropatie, raramente casi di neutropenia, anemia emolitica, agranulocitosi e pancitopenia [3, 4].

- **Malattia autoimmune.** Le condizioni più frequentemente osservate sono le patologie a carico della **tiroide**, mentre la malattia anti-glomerulare della membrana basale (anti-GBM) si manifesta con una frequenza minore [3, 5]. È particolarmente interessante notare che, le patologie autoimmunitarie tiroidee non sono state osservate nei pazienti trattati con Alemtuzumab affetti da leucemia linfatica cronica a cellule B, suggerendo che si potrebbe trattare di un fenomeno specifico legato alla SM [12]. L'incidenza di un disordine autoimmunitario della tiroide sembra essere più frequente nei primi 3 anni successivi al trattamento iniziale [14, 15, 13, 16]. È importante sottolineare che il rischio di sviluppare malattia autoimmune acquisita (AID) non è influenzato dalla dose cumulativa o dalla frequenza delle somministrazioni [13]. Sebbene meno frequente, il danno **renale** è stato riportato in quattro pazienti durante la sperimentazione clinica, in particolare un caso di malattia anti-glomerulare della membrana basale (anti-GBM) e tre casi di nefropatia membranosa.
- **Infezioni.** Per una terapia il cui principale effetto biologico è la linfopenia, i tassi di infezioni opportunistiche gravi potrebbero essere ragionevolmente attendibili. Negli studi CARE-MS, nel 67-77% dei pazienti che hanno ricevuto la dose di Alemtuzumab da 12 mg/die sono stati osservati casi di infezioni da lievi a moderate. Le infezioni delle vie respiratorie superiori, del tratto urinario, da herpes simplex e zoster rimangono le più comunemente osservate [3, 4, 13, 16]. A causa della relativa aumentata incidenza di infezioni da herpes dopo il trattamento, la somministrazione di aciclovir orale (200 mg di BD) è raccomandata durante e per almeno un mese dopo ogni ciclo di trattamento [38]. Inoltre i pazienti senza precedenti di varicella o non vaccinati contro il virus della varicella zoster (VZV) devono essere testati per gli anticorpi contro VZV. La vaccinazione contro VZV dei pazienti con anticorpi negativi deve essere considerata prima dell'inizio del trattamento con Alemtuzumab, ed occorre posticipare il trattamento di 6 settimane dopo la vaccinazione [RCP: [Scheda tecnica Lemtrada](#)]. Infine casi di gengivite spirochetale, granuloma piogenico e meningite da listeria sono stati riscontrati durante gli studi clinici [5, 17].
- **Tumori.** Negli studi CARE-MSI e CARE-MSII, sono state riscontrati casi di tumore nello 0,5 vs 0% e nello 0,6 vs 1,5% nei pazienti trattati con Alemtuzumab da 12 mg/die e con interferone  $\beta$ -1a, rispettivamente [3, 4]. Sei casi di carcinoma papillare della tiroide sono stati osservati [19, 12] dopo un periodo di 10-41 mesi dal trattamento. Il carcinoma basocellulare (sei pazienti), il cancro al seno (cinque) e il melanoma (quattro) si sono verificati con una frequenza > 1%.

Al di fuori delle sperimentazioni cliniche, sono stati riportati un ulteriore caso di carcinoma papillare della tiroide [19], un caso di melanoma [20] e un caso della malattia di Castleman [18]. Inoltre poiché esiste un rischio per lo sviluppo di tumori alla cervice uterina si raccomanda alle pazienti di sottoporsi a screening cervicale annuale dopo il trattamento [21]. Va notato che il rischio di malignità dopo immunosoppressione può richiedere molti anni per la manifestazione e pertanto la sorveglianza post-marketing dettagliata sarà essenziale per definire meglio i rischi a lungo termine [10].

| <u>Eventi avversi</u>      |  |
|----------------------------|--|
| <u>Comuni</u>              | Reazioni da infusione  |
| <u>Malattie autoimmuni</u> | <u>maggior incidenza</u> disturbi e/o patologie a carico della tiroide;<br><u>minor incidenza</u> malattia anti-glomerulare della membrana basale (anti-GBM); danno renale, nefropatie; porpora trombocitopenica idiopatica; |
| <u>Infezioni</u>           | <u>maggior incidenza</u> infezioni da Herpes Simplex ed Herpes Zoster;<br><u>minor incidenza</u> infezioni del tratto respiratorio superiore; infezioni del tratto urinario;   |
| <u>Tumori</u>              | potenziale rischio di sviluppo di tumori alla cervice uterina; carcinoma papillare della tiroide; melanoma.  |

### Conclusioni

Alemtuzumab ha dimostrato di avere un effetto notevole sui tassi di recidiva nei pazienti con MS e un effetto positivo sulla disabilità e sui risultati radiologici. Tuttavia, non è chiaro se Alemtuzumab debba essere prevalentemente riservato ai pazienti che non rispondono a terapie modificanti la malattia o utilizzato come farmaco di prima linea. Nonostante l'elevato rischio di AID dopo Alemtuzumab, questo farmaco offre un'importante opzione terapeutica dovuta ad un unico regime di dosaggio, all'efficacia e alla durata del trattamento. Tuttavia, un rigoroso programma di monitoraggio e un'istruzione efficace del paziente sono essenziali per facilitare l'identificazione precoce e la gestione degli AID. Infine, come per tutti i trattamenti relativamente nuovi, resta la necessità di una continua vigilanza clinica per eventi avversi nella pratica clinica e studi di sicurezza a lungo termine [10].

## **Bibliografia**

RCP: [Scheda tecnica Lemtrada](#)

1. Coles A, Wing MG, Molyneux P, et al. Monoclonal antibody treatment exposes three mechanisms underlying the clinical course of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1999;46(3):296–304.
2. Moreau T, Thorpe J, Miller D, Moseley I, Hale G, Waldmann H, Clayton D, Wing M, Scolding N, Compston A. Preliminary evidence from magnetic resonance imaging for reduction in disease activity after lymphocyte depletion in multiple sclerosis. *Lancet*. 1994 Jul 30;344(8918):298-301.
3. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al. 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.
4. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;380(9856):1829–39.
5. Coles AJ, Compston DAC, Selmaj KW, et al. Alemtuzumab vs. Interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2008;359(17):1786–801.
6. Genzyme S. Lemtrada (R) (Alemtuzumab). Licenses. 2016.
7. Coles AJ, Cox A, Le Page E, et al. The window of therapeutic opportunity in multiple sclerosis: evidence from monoclonal anti-body therapy. *J Neurol*. 2006;253(1):98–108.
8. Moreau T, Coles A, Wing M, et al. Transient increase in symptoms associated with cytokine release in patients with multiple sclerosis. *Brain*. 1996;119(Pt 1):225–37.
9. Coles A, Deans J, Compston A. Campath-1H treatment of multiple sclerosis: lessons from the bedside for the bench. *Clin Neurol Neurosurg*. 2004;106(3):270–4.
10. Willis et. Al. Alemtuzumab for Multiple Sclerosis *Curr Neurol Neurosci Rep* (2016) 16: 84.
11. Coles AJ, Fox E, Vladic A, et al. Alemtuzumab more effective than interferon  $\beta$ -1a at 5-year follow-up of CAMMS223 clinical trial. *Neurology*. 2012;78(14):1069–78.
12. Barkhof F, Cohen JA, Coles AJ et al. Alemtuzumab slows brain volume loss over 5 years in patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis with most patients not receiving treatment for 4 years: CARE MS I and II extension study. In European Committee
13. Tuohy O, Costelloe L, Hill-Cawthorne G, et al. Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis: long-term safety and efficacy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(2):208–15.
14. Havrdova E, Arnold DL, Cohen JA et al. Durable efficacy of alemtuzumab on clinical outcomes over 5 years in treatment-naive patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis with most patients not receiving treatment for 4 years: CARE-MS I extension study. In European Committee for Treatment and re-search in Multiple Sclerosis. Barcelona: 2015.
15. Fox EJ, Arnold DL, Cohen JA et al. Durable efficacy of alemtuzumab on clinical outcomes over 5 years in CARE-MS II with most patients free from treatment for 4 years. In European Committee for Treatment and research in Multiple Sclerosis. Barcelona: 2015.
16. Willis MD, Harding KE, Pickersgil TP et al. Alemtuzumab for multiple sclerosis: long term follow-up in a multi-centre cohort. *Mult Scler J*. 2015. pii: 1352458515614092. (Epub ahead of print).

17. Rau D, Lang M, Harth A, et al. Listeria meningitis complicating alemtuzumab treatment in multiple sclerosis—report of two cases. *Int J Mol Sci.* 2015;16(7):14669–76.
18. Coles A. Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis. *Semin Neurol.* 2013;33(1):66–73.
19. Ibitoye R, Wilkins A. Thyroid papillary carcinoma after alemtuzumab therapy for MS. *J Neurol.* 2014;261(9):1828–9.
20. Pace AA, Zajicek JP. Melanoma following treatment with alemtuzumab for multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2009;16(4): e70–1.
21. Lemtrada. Summary of product characteristics. European Medicines Agency.