

# SICUREZZA ED EFFICACIA DEL DIMETILFUMARATO NELLA SCLEROSI MULTIPLA

*A cura della Dott.ssa Maria Eugenia Gallo Cantafio*

## INTRODUZIONE

La sclerosi multipla (SM) è una malattia neurodegenerativa demielinizzante caratterizzata da lesioni multiple in più aree del sistema nervoso centrale (SNC), a causa di una reazione infiammatoria del sistema immunitario, in particolare dei linfociti T, contro la mielina e le cellule specializzate, gli oligodendrociti, che la producono. Queste aree di perdita di mielina, dette anche “placche di demielinizzazione”, insieme con il rallentamento o l’interruzione degli impulsi nervosi, possono essere disseminati ovunque negli emisferi cerebrali, con predilezione per i nervi ottici, il cervelletto e il midollo spinale. In tutto il mondo, circa 2.5 milioni di persone ne sono affette; la SM è la causa più comune di disabilità neurologica nei giovani adulti, e segue un corso progressivo o recidivante (1). Interazioni tra fattori genetici, ambientali e immunologici determinano la suscettibilità individuale (2). Negli ultimi 25 anni abbiamo assistito ad uno sviluppo clinico molto soddisfacente per il trattamento di questa patologia, per cui sono disponibili una gamma di farmaci iniettabili e orali in grado di modificarne favorevolmente il decorso, e di ridurre la gravità (3). Tra questi, il Dimetilfumarato (DMF) a rilascio ritardato è stato approvato come terapia orale a lungo termine per il trattamento della SM recidivante remittente (RRMS), la forma più comune di questa patologia neurologica cronica, autoimmune e progressivamente invalidante (6).

## DIMETILFUMARATO

Il DMF (nome commerciale Tecfidera®) è approvato per il trattamento della RRMS negli Stati Uniti, nell’Unione Europea, in Canada e in Australia (6). Il DMF esercita un’azione pleiotropica con proprietà antiossidante, citoprotettiva e immunomodulatoria. Gli studi preclinici hanno dimostrato che DMF è in grado di attivare la trascrizione del fattore nucleare Nrf2 (fattore nucleare 2 eritroide), provocando così un aumento (*upregulation*) dei geni antiossidanti Nrf2-dipendenti (ad es. NAD(P)H deidrogenasi, chinone 1, NQO1) sostenendo il mantenimento dell’integrità della mielina nel SNC (10). Negli studi preclinici e clinici, il DMF ha anche dimostrato proprietà antinfiammatorie e immunomodulatorie, modulando la risposta immunitaria, con la riduzione dei livelli di cellule T CD8+ (7), e con il cambiamento del fenotipo linfocitario (riducendo il numero di cellule di memoria e aumentando i linfociti naïve (8). Infatti, in modelli preclinici, il DMF, ed il suo metabolita monometilfumarato, hanno ridotto significativamente l’attivazione delle cellule del sistema immunitario ed il successivo rilascio di citochine pro-infiammatorie in risposta a stimoli infiammatori. Questo ha portato come conseguenza ad una riduzione della conta linfocitaria media rispetto al valore basale nel corso del primo anno nei pazienti in trattamento rispetto al placebo, con una successiva fase di

stabilizzazione (14,15). Sebbene gli studi clinici di fase III abbiano ampiamente dimostrato l'efficacia e la sicurezza del trattamento con il DMF nei pazienti con RRMS, le conferme sono state ottenute da ampi studi clinici *real-life* e dalla pratica clinica. In particolare, in un recente studio indipendente, multicentrico, post-marketing, sono stati analizzati retrospettivamente i dati dei pazienti affetti da RRMS, afferenti a sette cliniche di SM del centro Italia, trattati con DMF tra il 2012 e il 2017. Sono stati presi in considerazione i dati di 1089 pazienti con RRMS che hanno iniziato il DMF come primo trattamento (naïve) o che sono passati a terapia con DMF in seguito ad altri farmaci. I pazienti inclusi avevano avuto almeno 1 ricaduta nell'anno prima di iniziare il DMF; non avevano avuto precedenti esposizioni a immunosoppressori, anticorpi monoclonali o farmaci modificanti la malattia, né erano stati sottoposti a una risonanza magnetica (MRI) cerebrale entro 1 mese dall'inizio del trattamento con DMF. Inoltre, dovevano avere una persistenza minima di 3 mesi di terapia con DMF. L'obiettivo dello studio è stato esplorare il profilo di efficacia e sicurezza del DMF nel trattamento della SM, ed identificare variabili individuali associate ad un migliore outcome clinico e radiologico.

#### **EFFICACIA DEL DIMETILFUMARATO**

I risultati ottenuti hanno dimostrato e confermato un'elevata efficacia del DMF in termini di prolungamento del tempo alla prima ricaduta, riduzione del peggioramento della disabilità e dell'attività di MRI rispetto al placebo, ma anche rispetto ad altri farmaci usati per la SM (es. glatiramer acetato) (4,5). Durante il follow-up, è emerso un prolungamento del tempo di ricaduta fino a 10 mesi dal trattamento con DMF, evidenziando che i pazienti (8,8%) con ricaduta a 6 mesi sono stati associati alla giovane età, ad un alto score EDSS (Expanded Disability Status Scale) (13), e alla prima esposizione al DMF. Il peggioramento della disabilità neurologica a 6 mesi è stato osservato solo nel 7% dei pazienti, la cui progressione è stata associata ad un alto score EDSS in basale. L'analisi retrospettiva ha mostrato che il DMF ha significativamente ridotto il carico lesionale cerebrale rispetto al placebo, come dimostrato dalle indagini di MRI. Infatti, l'attività di MRI è risultata progredita soltanto nel 18% dei pazienti, associando ciò alla giovane età ma anche ad un alto numero di lesioni già presenti in fase iniziale della terapia. Un'ampia proporzione di pazienti (60%) ha mantenuto il NEDA-3 status (no evident disease activity) (12) fino a 18 mesi dal trattamento con DMF, con una riduzione significativa del tasso annualizzato di ricaduta (ARR). Pertanto, lo studio clinico in *real-life*, in seguito ad un'attenta analisi, ha individuato il rischio di peggioramento della SM in trattamento con DMF maggiormente in pazienti di giovane età, con un alto score EDSS ed un alto numero di lesioni già presenti all'inizio della terapia, in trattamento con DMF maggiormente come terapia secondaria rispetto ai pazienti naïve. Conseguentemente, lo studio retrospettivo ha quindi sottolineato la congruenza dei dati clinici in *real-*

life con gli altri studi condotti sul DMF, confermando un elevato profilo di efficacia nei pazienti con diagnosi recente di SM e malattia in fase molto attiva.

## SICUREZZA CLINICA DEL DIMETILFUMARATO

Durante il periodo di osservazione, il 19% dei pazienti ha interrotto il trattamento con DMF, principalmente per mancanza di tollerabilità a causa dell'insorgenza di effetti avversi più comuni, quali rossore della cute (flushing) (45%) e disturbi gastrointestinali (diarrea, nausea, dolore addominale, dolore addominale superiore – 15-30% dei pazienti), individuando una maggiore frequenza all'inizio della terapia nei pazienti più giovani, soprattutto durante il primo mese, anche se in alcuni casi possono protrarsi in modo intermittente in periodi successivi. In particolare, lo studio in real-life, ha evidenziato che il flushing si manifesta prevalentemente nei pazienti di genere femminile, in giovane età e con basso score EDSS, in congruenza con i risultati degli studi di fase III. La linfopenia (16.5%), di cui di gradi I-II (12%) e di grado III (4,5%), è un effetto avverso riscontrato maggiormente nelle donne di età adulta in trattamento con DMF. L'AIFA raccomanda particolare attenzione al monitoraggio della conta linfocitaria dei pazienti in trattamento con DMF (14,15). La leucopenia è stata documentata in 5 casi di pazienti con RRMS che hanno sviluppato Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva (PML) durante il trattamento con DMF, una rara infezione cerebrale che è stata associata a morte o disabilità grave (10).

### TABELLA. EFFETTI AVVERSI

REAZIONE AVVERSA	FREQUENZA	FATTORI DI RISCHIO
Gastroenterite	Molto frequente (15-30%)	Fase iniziale della terapia Giovane età
Leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML)	Rara	Non noti
Patologie del sistema emolinfopoietico: linfopenia	Molto comune (16.5%)	Genere femminile Età adulta
Patologie vascolari: flushing	Molto comune (45%)	Fase iniziale della terapia Giovane età

## **CONCLUSIONI**

Lo studio integrato retrospettivo di dati provenienti dalla pratica clinica ha confermato l'efficacia e la sicurezza del DMF in pazienti con RRMS. La principale ragione di interruzione del trattamento con DMF è la mancanza di tollerabilità, principalmente a causa dei disturbi gastrointestinali. La linfopenia con alto rischio si è manifestata in pazienti in età adulta, ed in bassa percentuale come linfopenia di grado III. In termini di efficacia, il trattamento con DMF ha dimostrato soddisfacenti risultati nel miglioramento a lungo termine della SM soprattutto in pazienti naïve, anche se una significativa efficacia è stata riscontrata in pazienti in trattamento con DMF come seconda scelta. Sebbene sia stata osservata una percentuale di interruzioni del trattamento con DMF, l'analisi real life retrospettiva condotta su pazienti trattati con DMF, suggerisce che offrire una formazione ai pazienti può essere utile nel ridurre gli effetti avversi e la potenziale interruzione del trattamento.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2018; 391:1622-36
2. Lublin FD, New Multiple sclerosis phenotypic classification. *Eur Neurol*. 2014; 72(Suppl 1):1-5
3. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83:278-86
4. Gold R et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012 Dec 13; 367(24):2362.
5. Fox RJ et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012 Sep 20; 367(12):1087-97.
6. Miclea A, Leussink VI, Hartung HP, Gold R, Hoepner R. Safety and efficacy of dimethyl fumarate in multiple sclerosis: a multi-center observational study. *J Neurol*. 2016;263(8):1626–32
7. Chaves C, Ganguly R, Ceresia C, Camac A. Lymphocyte subtypes in relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with dimethyl fumarate. *Mult Scler J*. 2017;3(2):2055217317702933
8. Longbrake EE, Ramsbottom MJ, Cantoni C, Ghezzi L, Cross AH, Piccio L. Dimethyl fumarate selectively reduces memory T cells in multiple sclerosis patients. *Mult Scler (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2016;22(8):1061–70.
9. Longbrake EE, Cantoni C, Chahin S, Cignarella F, Cross AH, Piccio L. Dimethyl fumarate induces changes in B- and T-lymphocyte function independent of the effects on absolute lymphocyte count. *Mult Scler (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2017:1352458517707069.
10. Mills EA, Ogrodnik MA, Plave A, Mao-Draayer Y. Emerging understanding of the mechanism of action for dimethyl fumarate in the treatment of multiple sclerosis. *Front Neurol*. 2018;9:5
11. Rosenkranz T, Novas M, Terborg C. PML in a patient with lymphocytopenia treated with dimethyl fumarate. *N Engl J Med*. 2015;372(15):1476–8.
12. Giovannoni G, Tomic D, Bright JR, Havrdova E. “No evident disease activity”: The use of combined assessments in the management of patients with multiple sclerosis. *Mult Scler (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2017;23(9):1179–87.
13. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444–52.
14. Fox RJ, Chan A, Gold R, Phillips JT, Selmaj K, Chang I, et al. Characterizing absolute lymphocyte count profiles in dimethyl fumarate-treated patients with MS: Patient management considerations. *Neurol Clin Pract*. 2016;6(3):220–9
15. Longbrake EE, Cross AH. Dimethyl fumarate associated lymphopenia in clinical practice. *Mult Scler (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2015;21(6):796–7.