

SCLEROSI MULTIPLA: FARMACI MODIFICANTI LA MALATTIA E RISCHIO DI CANCRO

a cura della Dott.ssa Caterina Russo

TAKE HOME MESSAGES

- *Le terapie modificanti la malattia (DMTs) per il trattamento della sclerosi multipla hanno ottenuto importanti risultati di efficacia*
- *Le DMTs sono, tuttavia, associate a un certo rischio di insorgenza di alcune forme tumorali*

INTRODUZIONE

La sclerosi multipla (SM) è una malattia infiammatoria demielinizzante immunomediata del sistema nervoso centrale. Il processo infiammatorio è caratterizzato da alterazione della barriera emato-encefalica (BEE), attivazione di linfociti T e attacco verso gli antigeni della mielina, oltre che dal coinvolgimento dei linfociti B e cellule dell'immunità innata (Dendrou et al. 2015). Questi fattori, insieme al decorso cronico della malattia, concorrono ad un potenziale aumento del rischio di cancro tra i pazienti affetti da SM (Achiron et al. 2005). Le terapie modificanti la malattia (DMTs) attualmente impiegate nel trattamento della SM sono efficaci nel ridurre l'attività di malattia e la risposta da parte del sistema immunitario (SI). Tuttavia, in alcuni studi clinici tali farmaci, tra cui fingolimod, sono stati associati al rischio di sviluppare alcune forme di tumore al seno e cancro della pelle (Lebrun et al. 2018; Dimarco et al. 2014). Pertanto, risulta ancora poco chiaro il loro profilo di sicurezza a lungo termine (Lucchetta et al. 2019).

METODI

È stato impiegato il *database* di segnalazione FAERS (*Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System*) con lo scopo di rilevare la possibile associazione tra uso di DMTs ed insorgenza di tumori maligni. Sono state incluse le segnalazioni dal 2004 al 2020 relative ai pazienti di età superiore a 9 anni con diagnosi di SM ed in trattamento con DMTs in monoterapia. Tra questi sono stati considerati "casi" i pazienti che hanno riportato il cancro come evento avverso. Sono stati calcolati gli *odds ratio* grezzi e aggiustati (cROR e aROR) sul rischio di cancro da farmaci DMTs, considerando l'interferone β -1 come farmaco di riferimento. È stato considerato un fattore confondente l'uso concomitante di corticosteroidi, immunosoppressori, insulina, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e diuretici. Infine, sono state condotte tre analisi di sensibilità in cui sono stati valutati: l'uso multiplo di DMTs, altri DMTs come farmaci di riferimento e sono state escluse le restrizioni sui pazienti in base all'indicazione.

RISULTATI

Sono state registrate un totale di 17.576.179 segnalazioni, di cui 945.540 riguardanti i DMTs. Il campione finale di analisi comprende 164.558 segnalazioni. Le caratteristiche sociodemografiche della popolazione in studio sono riportate in Tabella 1.

TABELLA 1. CARATTERISTICHE SOCIODEMOGRAFICHE DELLA POPOLAZIONE DI STUDIO (STAMATELLOS ET AL., 2021).

CARATTERISTICA	NON CASI N=158 299	CASI N=6259	valore P
Età (media ± SD ¹)	48 (12)	52 (11)	<0.001
Genere, n/N (%)			0.007
Femminile	124 034/158299 (78.3%)	4995/6259 (79.8%)	
Maschile	34 265/158299 (21.7%)	1264/6259 (20.2%)	
Paese del report: Stati Uniti, n (%)	143 424 (90.6%)	4747 (75.8%)	<0.001
Corticosteroidi, n/N (%)	1814/158299 (1.1%)	98/6259 (1.6%)	0.003
Immunosoppressori	276/158299 (0.2%)	21/6259 (0.3%)	0.005
Insulina, n/N (%)	230/158299 (0.1%)	11/6259 (0.2%)	0.7
Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, n/N (%)	1517/158299 (1.0%)	91/6259 (1.5%)	<0.001
Diuretici, n/N (%)	1629/158299 (1.0%)	116/6259 (1.9%)	<0.001

¹SD, deviazione standard

L'età media dei casi era superiore a quella dei non casi, così come la percentuale di soggetti di genere femminile. Tra i casi è stato anche rilevato un uso significativo di immunosoppressori, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, diuretici e corticosteroidi. In Tabella 2 sono riportati i valori di cROR e aROR relativi al rischio di tumori (maligni o non specificati) associato ai DMTs.

TABELLA 2. ANALISI DI REGRESSIONE LOGISTICA UNIVARIATA E MULTIVARIATA DEL RISCHIO DI TUMORI MALIGNI O NON SPECIFICATI ASSOCIATO AI DMTS (Stamatellos et al., 2021).

DMTs	NON CASI N=158 299	CASI N=6259	cROR (univariabile)	aROR (multivariabile)
Interferone β-1a	51855 (93.4)	3646 (6.6)	-	-
Cladribina	223 (97.4)	6 (2.6)	0.38 (0.15-0.79)	0.46 (0.18-0.95)
Dimetilfumarato	20 775 (98.0)	429 (2.0)	0.29 (0.27-0.32)	0.30 (0.27-0.34)
Fingolimod	5876 (96.4)	222 (3.6)	0.54 (0.47-0.62)	0.61 (0.53-0.70)
Glatiramer acetato	5605 (96.8)	188 (3.2)	0.48 (0.41-0.55)	0.50 (0.43-0.58)
Alemtuzumab	1385 (95.6)	64 (4.4)	0.66 (0.51-0.84)	0.84 (0.64-1.08)
Interferone β-1b	6613 (96.7)	226 (3.3)	0.49 (0.42-0.56)	0.49 (0.42-0.56)
Natalizumab	55 510 (97.8)	1257 (2.3)	0.32 (0.30-0.34)	0.36 (0.34-0.39)
Ocrelizumab	563 (96.7)	19 (3.3)	0.48 (0.29-0.74)	0.48 (0.29-0.74)
Peginterferone β-1a	1674 (97.6)	41 (2.4)	0.35 (0.25-0.47)	0.35 (0.26-0.48)
Siponimod	166 (93.3)	12 (6.7)	1.03 (0.54-1.77)	0.89 (0.47-1.54)
Teriflunomide	8054 (98.2)	149 (1.8)	0.26 (0.22-0.31)	0.25 (0.21-0.30)

Nessuna segnalazione sulla sicurezza è stata rilevata per i DMTs. Tutti i DMTs esaminati sono stati raramente associati al rischio di tumori maligni o non specificati ($1 < aROR$) rispetto all'interferone β -1a. La Tabella 3 riporta i valori di cROR e aROR relativi al rischio di insorgenza di tumori ematologici (maligni o non specificati) associato all'uso di DMTs.

TABELLA 3 ANALISI DI REGRESSIONE LOGISTICA UNIVARIATA E MULTIVARIATA DEL RISCHIO DI TUMORI EMATOLOGICI MALIGNI O NON SPECIFICATI ASSOCIATO AI DMTS (Stamatellos et al., 2021).

DMTs	NON CASI N=158 299	CASI N=6259	cROR (univariabile)	aROR (multivariabile)
Interferone β -1a	55181 (99.4)	320 (0.6)	-	-
Cladribina	228 (99.6)	1 (0.4)	0.76 (0.04-3.37)	0.89 (0.05-3.97)
Dimetilfumarato	21169 (99.8)	35 (0.2)	0.29 (0.20-0.40)	0.30 (0.21-0.41)
Fingolimod	6075 (99.6)	23 (0.4)	0.65 (0.42-0.97)	0.73 (0.46-1.09)
Glatiramer acetato	5758 (99.4)	35 (0.6)	1.05 (0.73-1.47)	1.10 (0.76-1.53)
Alemtuzumab	1445 (99.2)	4 (0.3)	0.48 (0.15-1.12)	0.55 (0.17-1.30)
Interferone β -1b	6810 (99.6)	29 (0.4)	0.73 (0.49-1.05)	0.71 (0.47-1.02)
Natalizumab	56625 (97.7)	142 (0.3)	0.43 (0.35-0.53)	0.48 (0.39-0.58)
Ocrelizumab	581 (99.8)	1 (0.2)	0.30 (0.02-1.32)	0.26 (0.01-1.15)
Peginterferone β -1a	1711 (99.8)	4 (0.2)	0.40 (0.12-0.95)	0.41 (0.13-0.97)
Siponimod	178 (100)	0 (0)	-	-
Teriflunomide	8193 (99.9)	10 (0.1)	0.21 (0.10-0.37)	0.20 (0.10-0.36)

Glatiramer acetato e siponimod non sono stati associati ad alcuna forma di tumore ematologico. Cladribina e ocrelizumab sono stati associati ad un caso di tumore ematologico, mentre gli altri DMTs raramente sono stati correlati a casi di tumore ematologico rispetto all'interferone β -1a ($aROR < 1$). La Tabella 4 riporta, infine, i valori di cROR e aROR relativi al rischio di tumori solidi (maligni o non specificati) associato ai DMTs.

TABELLA 4. ANALISI DI REGRESSIONE LOGISTICA UNIVARIATA E MULTIVARIATA DEL RISCHIO DI TUMORI SOLIDI MALIGNI O NON SPECIFICATI ASSOCIATO AI DMTS (Stamatellos et al., 2021).

DMTs	NON CASI N=158 299	CASI N=6259	cROR (univariabile)	aROR (multivariabile)
Interferone β -1a	51855 (93.4)	3646 (6.6)	-	-
Cladribina	223 (97.4)	6 (2.6)	0.38 (0.15-0.79)	0.46 (0.18-0.95)
Dimetilfumarato	20775 (98.0)	429 (2.0)	0.29 (0.27-0.32)	0.30 (0.27-0.34)
Fingolimod	5876 (96.4)	222 (3.6)	0.54 (0.47-0.62)	0.61 (0.53-0.70)
Glatiramer acetato	5605 (96.8)	188 (3.2)	0.48 (0.41-0.55)	0.50 (0.43-0.58)
Alemtuzumab	1385 (95.6)	64 (4.4)	0.66 (0.51-0.84)	0.84 (0.64-1.08)
Interferone β -1b	6613 (96.7)	226 (3.3)	0.49 (0.42-0.56)	0.49 (0.52-0.56)
Natalizumab	55510 (97.8)	1257 (2.2)	0.32 (0.30-0.34)	0.36 (0.34-0.39)
Ocrelizumab	563 (96.7)	19 (3.3)	0.48 (0.29-0.74)	0.48 (0.29-0.74)
Peginterferone β -1a	1674 (97.6)	41 (2.4)	0.35 (0.25-0.47)	0.35 (0.26-0.48)
Siponimod	166 (93.3)	12 (6.7)	1.03 (0.54-1.77)	0.89 (0.47-1.54)
Teriflunomide	8054 (98.2)	149 (1.8)	0.26 (0.22-0.31)	0.25 (0.21-0.30)

Riguardo al rischio di tumori solidi, non sono state rilevate potenziali segnalazioni riguardanti la sicurezza dei DMTs. Una prima analisi di sensibilità ha evidenziato che l'uso multiplo di DMTs non è correlato ad un'aumentata segnalazione di neoplasie [aROR 0.39 (0.36-0.42)]. Una seconda analisi di sensibilità condotta sul rischio di cancro associato ai DMTs, sostituendo il farmaco di riferimento con gli altri DMTs, ha riportato valori di aROR >1 per l'interferone β -1a [2.60 (2.47-2.74)], alemtuzumab [1.47 (1.13-1.88)], siponimod [1.47 (0.77-2.54)], mentre per gli altri DMTs un aROR <1. Una terza analisi di sensibilità condotta su pazienti con qualsiasi indicazione o indicazione mancante sull'uso di DMTs non ha evidenziato rilevanti segnalazioni sulla sicurezza dei DMTs (aROR <1), con l'eccezione dei farmaci cladribina e alemtuzumab.

In conclusione, in linea con gli studi già presenti in letteratura (O'Connor et al. 2011, Fox et al. 2012, Dimarco et al. 2014, Rosenberg et al. 2013, Alping et al. 2020), il presente studio suggerisce l'assenza di un aumentato rischio di cancro associato all'uso di DMTs nella SM rispetto all'interferone β -1a.

BIBLIOGRAFIA

1. Achiron A, Barak Y, Gail M, et al. Cancer incidence in multiple sclerosis and effects of immunomodulatory treatments. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;89(3):265-270. <https://doi.org/10.1007/s10549-004-2229-4>
2. Alping P, Askling J, Burman J, et al. Cancer risk for fingolimod, natalizumab, and rituximab in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol.* 2020;87(5):688-699. <https://doi.org/10.1002/ana.25701>
3. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(9):545-558. <https://doi.org/10.1038/nri3871>
4. Dimarco JP, O'Connor P, Cohen JA, et al. First-dose effects of fingolimod: Pooled safety data from three phase 3 studies. *Mult Scler Relat Disord.* 2014;3(5):629-638. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2014.05.005>
5. Lebrun C, Rocher F. Cancer risk in patients with multiple sclerosis: Potential impact of disease-modifying drugs. *CNS Drugs.* 2018;32(10):939-949. <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0564-y>
6. Lucchetta RC, Leonart LP, Becker J, Pontarolo R, Fernandez-Llimos F, Wiens A. Safety outcomes of disease-modifying therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;35:7-15. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.06.036>
7. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2011;365(14):1293-1303. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1014656>
8. Rosenberg JD, Burian C, Waalen J, Saven A. Clinical characteristics and long-term outcome of young hairy cell leukemia patients treated with cladribine: A single-institution series. *Blood.* 2014;123(2):177-183. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-06-50875>