

Le nuove sfide nella gestione terapeutica della sclerosi multipla: il bilanciamento tra efficacia e sicurezza <i>Ilaria Cerillo</i>	34
Neuroinfiammazione e neurodegenerazione nella sclerosi multipla: i livelli di 8-amiloide come marcatore prognostico di progressione di malattia	
Anna Pietroboni	40
intervista a Dott. Paolo Confalonieri	46
l disturbi depressivi e la sclerosi multipla Lorenzo Capone	50
RASSEGNA BIBLIOGRAFICA a cura della Redazione	<i>55</i>









Materiale destinato agli Operatori Sanitari - 17/NONNI/0318/0007 - 23/03/2018





Servizi



RebInfo.it: servizi, informazioni utili e consigli pratici per sostenerti ogni giorno nell'affrontare al meglio la Sclerosi Multipla.





Sclerosi Multipla Informazione Letteratura Evidenze

www.smilejournal.it

TRIMESTRALE DI INFORMAZIONE SULLA SCLEROSI MULTIPLA

ANNO 3 - N. 2 - 2019

Direzione, Redazione, Amministrazione

MEDIMAY COMMUNICATION S.r.I. Via Giovanni Antonelli 47 - 00197 Roma Tel. +39 06 21129605 - P.IVA 14476051009 info@medimay.it - www.medimay.it

Direttore Responsabile

Ferdinando MAGGIO

Board Editoriale

Pietro IAFFALDANO Fabio MARCHIORETTO Enrico MILLEFIORINI

Revisione Scientifica

Alessandro MATURO

Iscrizione al R.O.C.

N. 30782 8/01/2018

Registrazione Tribunale di Roma

N. 8/2018 25/01/2018

ISSN 2533-2546

Stampa

LITOGRAFTODI s.r.l.

Finito di stampare nel mese di aprile 2019

Gli articoli rispecchiano esclusivamente l'esperienza degli Autori. Tutti i diritti riservati. È vietato riprodurre, archiviare in un sistema di riproduzione o trasmettere sotto qualsiasi forma o con qualsiasi mezzo, elettronico, meccanico, per fotocopia, registrazione o altro, qualsiasi parte di questa pubblicazione senza l'autorizzazione scritta dell'Editore. È obbligatoria la citazione della fonte. La massima cura possibile è stata prestata per la corretta indicazione dei dosaggi dei farmaci eventualmente citati nel testo, ma i lettori sono ugualmente pregati di consultare gli schemi posologici contenuti nelle schede tecniche approvate dall'Autorità competente.



© Copyright 2018 - Tutti i diritti riservati MEDIMAY COMMUNICATION S.r.I.

Indice

Le nuove sfide nella gestione terapeutica della sclerosi multipla: il bilanciamento tra efficacia e sicurezza

Ilaria Cerillo 34

Neuroinfiammazione e neurodegenerazione nella sclerosi multipla: i livelli di 8-amiloide come marcatore prognostico di progressione di malattia

Anna Pietroboni 40



Dott. Paolo Confalonieri

46

I disturbi depressivi e la sclerosi multipla

Lorenzo Capone 50



Le nuove sfide nella gestione terapeutica della sclerosi multipla: il bilanciamento tra efficacia e sicurezza

Ilaria Cerillo

Neurologo libero professionista, Napoli

Lo scenario clinico-terapeutico della sclerosi multipla (SM) è stato caratterizzato, di recente, da una vera e propria rivoluzione con la nuova revisione dei criteri diagnostici di McDonald (1), l'introduzione per la prima volta, di linee guida di trattamento farmacologico (linee guida ECTRIMS/EAN) e l'ingresso, nel panorama terapeutico dell'ultimo decennio, di numerosi nuovi farmaci che, in modo variabile ma significativamente rilevante, si sono dimostrati in grado di modificare il decorso della malattia (Disease-Modifying Therapies - DMTs).

In un contesto in cui il neurologo del Centro SM si ritrova a dover gestire terapie molto efficaci, ma con profili di sicurezza complessi e non del tutto noti, si rende necessario attuare strategie di bilanciamento rischio/ beneficio e individuare parametri clinici e paraclinici adeguati in grado di indirizzare scelte terapeutiche appropriate (Fig. 1).

L'arsenale di farmaci a disposizio-

ne per il trattamento della SM comprende una varietà di sostanze con diversi meccanismi d'azione: esse includono terapie che hanno come bersaglio molecolare le cellule B, T o le citochine, o che influenzano l'adesione, la chemiotassi, la migrazio-

ne e/o attivazione e proliferazione delle cellule immunitarie. Oltre ai progressi in termini di efficacia e selettività, ora è disponibile un certo numero di modalità di somministrazione (orale, sottocutanea, intramuscolare, endovenosa) con

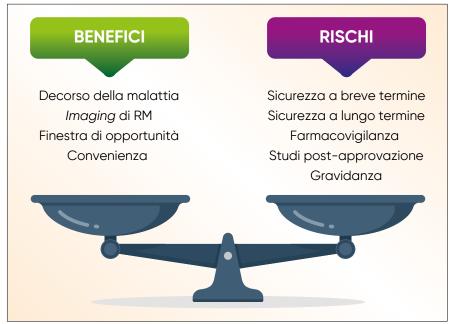


Figura 1. Valutazione dei benefici e dei rischi nella SM (adattata e modificata da: AJMC perspective, March 2018. Multiple Sclerosis: The Safety-Efficacy Balance and Preventing Neurodegeneration).

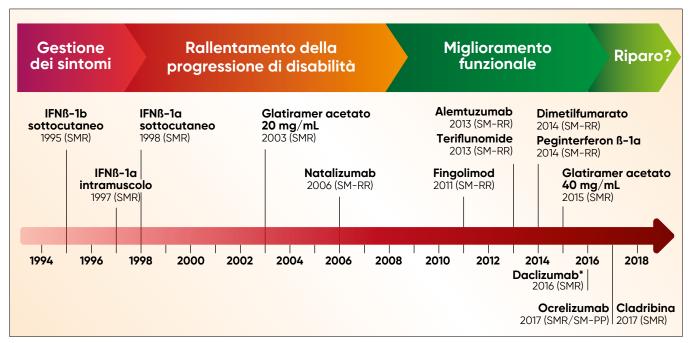


Figura 2. DMTs attualmente disponibili e relativo anno di scoperta o approvazione. SMR: sclerosi multipla recidivante; SM-RR: sclerosi multipla recidivante-remittente; SM-PP: sclerosi multipla primariamente progressiva.

*Daclizumab è stato ritirato dal commercio a marzo 2018 per insorgenza di eventi avversi seri, comprese encefalite infiammatoria e meningoencefalite [adattata e modificata da: Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts et al. Multiple Sclerosis. Lancet. 2018;391(10130):1622-1636].

vari intervalli di dosaggio, e questo ha un effetto positivo sull'aderenza al trattamento ⁽³⁾.

Gli obiettivi del trattamento primario sono: ridurre la frequenza delle ricadute, ritardare l'inizio della progressione della disabilità e, una volta instauratasi, rallentarne o arrestarne il corso. L'elevata efficacia dei nuovi farmaci ha portato all'introduzione di un nuovo obiettivo terapeutico espresso dal concetto di NEDA (No Evidence of Disease Activity), definito come assenza di ricadute, progressione di disabilità e lesioni attive alla Risonanza Magnetica (RM) (lesioni iperintense in T2, nuove o aumentate di volume, e lesioni assumenti mezzo di contrasto) (4).

Tuttavia, il numero crescente di DMTs disponibili ha reso la gestione clinica dei pazienti sempre più complessa (Fig. 2).

Innanzitutto, sono perseguibili due approcci terapeutici principali in ambito clinico: *escalation strategy* e *induction strategy*.

La prima consiste nell'iniziare con un trattamento di prima linea per poi passare ad uno più efficace in caso di continue ricadute.

Invece, per i pazienti che presentano un'elevata attività di malattia in rapida evoluzione, la strategia di induzione potrebbe essere più appropriata. Essa prevede di iniziare con una terapia altamente efficace (ad esempio, alemtuzumab o natalizumab), con l'obiettivo di ottenere una persistente remissione della malattia, o in assenza di ulteriore trattamento o con una terapia di mantenimento a lungo termine con una DMT meno efficace (5).

Il cospicuo aumento del numero di farmaci approvati ha creato anche una disparità nei costi tra i vari Paesi (6). La disponibilità di DMTs tende ad essere maggiore nei Paesi ad alto reddito rispetto ai Paesi a medio-basso reddito e l'accessibilità non è omogenea anche nei Paesi in cui essi sono accessibili attraverso regimi finanziati dal governo.

Il pericolo di effetti collaterali potenzialmente gravi e in alcuni casi anche fatali richiede un'efficace gestione dei rischi e un adeguato monitoraggio del trattamento della SM (Fig. 3).

È molto importante, in questo senso, stabilire programmi di *risk management* interdisciplinare.

Il risk assessment per ogni prodotto terapeutico inizia con gli studi preclinici, le valutazioni cliniche iniziali (fase I), le prove di efficacia (fase II) e i trial su larga scala (fase III). Dopo l'approvazione di un agente farmacologico, i programmi di ricerca post-marketing sono cruciali per il monitoraggio della sicurezza a lungo termine in un numero maggiore di soggetti trattati. I registri delle malattie rappresentano anch'essi un potente strumento per la valutazione a lungo termine della sicurezza utile per analizzare il rapporto rischio/beneficio in un contesto real world, ma richiedono un carico di lavoro maggiore per i medici e un

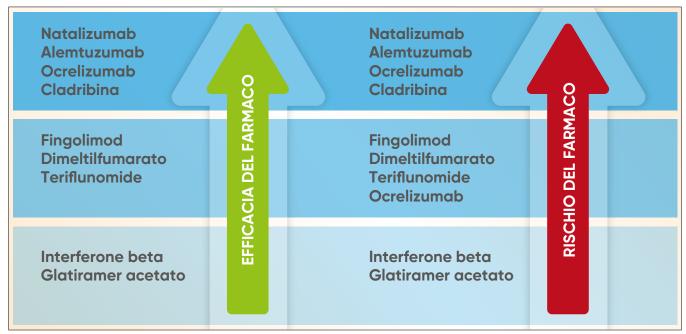


Figura 3. Efficacia e rischio dei principali farmaci approvati per la SM (adattata e modificata da: AJMC perspective, March 2018. Multiple Sclerosis: The Safety-Efficacy Balance and Preventing Neurodegeneration).

significativo sostegno finanziario. I programmi di farmacovigilanza devono identificare immediatamente i problemi di sicurezza e allertare rapidamente i professionisti sanitari in modo che possano prendere in considerazione se interrompere/ cambiare terapia, congiuntamente ai pazienti ⁽⁷⁾.

Si elencano di seguito le principali categorie di effetti collaterali (8).

Rischio infettivo in pazienti immunocompromessi in trattamento immunosoppressivo

L'estensione dei cambiamenti globali nella conta differenziale delle cellule ematiche e nelle sottopopolazioni linfocitarie varia notevolmente da individuo a individuo e dipende dalla sostanza attiva impiegata. Per teriflunomide sono stati riportati casi di infezioni opportunistiche (Klebsiella *spp*, tubercolosi, sepsi da Gram negativi).

Complicanze infettive in caso di linfopenia persistente sono state riportate anche per dimetilfumarato e, per fingolimod, casi di infezione/ riattivazione da virus della varicella-zoster (VZV), encefaliti erpetiche e criptococcosi cerebrale.

Per entrambi e, ancor più frequentemente per natalizumab (rischio cumulativo anche >1/100), sussiste il rischio di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML, *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*), un'infezione da virus JC potenzialmente letale.

Al 2016 sono stati osservati 667 casi

di PML con natalizumab, 9 con fingolimod e 4 con dimetilfumarato. La stratificazione del rischio per la PML in corso di trattamento con natalizumab e il suo *management* sono illustrati nelle tabelle 1 e 2. La somministrazione di alemtuzu-

La somministrazione di alemtuzumab è seguita da una persistente deplezione di cellule B e T nel sangue periferico, con una ripopolazione che si completa nell'arco dei 6-12 mesi successivi.

In linea con il meccanismo d'azio-

POSITIVITÀ AGLI ANTICORPI ANTI-JCV RISCHIO STIMATO DI PML PER 1000 PAZIENTI				
Trattamento con Natalizumab (durata in mesi)	Index ≤ 0,9	Index > 0,9 e ≤ 1,5	Index > 1,5	
1-12	0,1	0,1	0,2	
13-24	0,1	0,3	0,9	
25-36	0,2	0,8	3	
37-48	0,4	2	7	
49-60	0,5	2	8	
61-72	0,6	3	10	
NEGATIVITÀ AGLI ANTICORPI ANTI-JCV RISCHIO STIMATO DI PML PER 1.000 PAZIENTI: 0,1				

Tabella 1. Stratificazione del rischio della PML (adattata e modificata da Ref. 8).

RISK MANAGEMENT DELLA PML DURANTE IL TRATTAMENTO CON NATALIZUMAB: STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO SECONDO IL PHARMACOVIGILANCE RISK ASSESSMENT COMMITTEE DELL'AGENZIA EUROPEA PER I MEDICINALI (EMA)

La diagnosi tempestiva di PML è associata a migliore prognosi.

La forma clinicamente asintomatica è associata ad alti tassi di sopravvivenza e migliore prognosi.

Controlli periodici di risonanza magnetica sono raccomandati per una diagnosi precoce.

In pazienti che non hanno ricevuto trattamenti immunosoppressivi pregressi e sono risultati positivi all'anticorpo anti-JCV, l'*index* è associato al rischio di PML. Esso è basso per *index* <0.9 e più alto con index >1.5 e trattamento con natalizumab per più di 2 anni.

I pazienti a più alto rischio di PML sono quelli con positività agli anticorpi anti-JCV, trattamento con natalizumab per più di 2 anni e trattamento immunosoppressivo precedente.

Tabella 2. Gestione del rischio di PML in corso di trattamento con natalizumab (adattata e modificata da Ref. 8).

ne, il rischio infettivo è maggiore nei primi 6 mesi dopo l'infusione ed è rappresentato principalmente da infezione/riattivazione da VZV, tubercolosi, infezioni da Pasteurella *spp*, listeriosi, nocardiosi, candidiasi esofagea. Un solo caso di PML, precedentemente trattato con natalizumab, è stato riportato nel giugno 2016 dalla Genzyme.

Anche cladribina induce una linfopenia duratura che può predisporre a infezioni di vario genere (Herpes Zoster, nasofaringiti, bronchiti, influenza, del tratto respiratorio superiore, urinarie, tubercolosi, virus dell'epatite B) ⁽⁹⁾.

Autoimmunità secondaria

Circa il 35% dei soggetti trattati con alemtuzumab sviluppa una malattia autoimmune della tiroide entro i primi 48 mesi. Ulteriore rischio di autoimmunità è rappresentato dalla nefropatia (che è occorsa nello 0,3% dei pazienti studiati), inclusa la malattia anti-membrana basale glomerulare (a-GBM). La porpora trombotica trombocitopenica, inve-

ce, è stata osservata in circa l'1% dei pazienti trattati. Nell'agosto 2014 sono stati riportati, per l'interferone beta, casi di microangiopatia trombotica e sindrome nefrosica con varie nefropatie sottese.

Rischio dermatologico

All'inizio del trattamento con interferone o glatiramer acetato la cute può presentare irritazioni al sito di iniezione. Una lipoatrofia può occorrere dopo trattamento prolungato con glatiramer acetato. Casi di tumori della pelle sono stati riportati con fingolimod e natalizumab (vedi rischio oncologico).

Epatotossicità

Un danno acuto o cronico, con alterazione degli indici di funzionalità epatica, può essere riscontrato in corso di trattamento con teriflunomide, fingolimod, natalizumab, mitoxantrone o interferone, richiedendo uno stretto monitoraggio soprattutto nelle fasi iniziali del trattamento. Se il livello delle transaminasi risulta in persistente aumento e

supera di 3-5 volte il valore normale, deve essere considerata l'interruzione o la discontinuazione del trattamento (10).

Rischio cardiologico

I rischi cardiologici e circolatori svolgono un ruolo particolarmente importante nel trattamento con fingolimod, teriflunomide e mitoxantrone. La frequenza cardiaca potrebbe diminuire in seguito alla prima dose di fingolimod e dovrebbe quindi essere monitorata per le prime 6 ore. Inoltre, fingolimod e teriflunomide possono indurre ipertensione arteriosa. Il mitoxantrone è noto per essere una causa considerevole di cardiotossicità; la funzione della pompa cardiaca deve quindi essere strettamente monitorata con ecocardiogramma prima e durante il trattamento. Nel caso di una riduzione del 10%, o di riscontro di un valore assoluto di frazione di eiezione inferiore al 50%, il trattamento deve essere interrotto o discontinuato.

Rischio pneumologico

Casi di malattia polmonare interstiziale severa sono stati riportati in corso di terapia con leflunomide, il precursore della teriflunomide. Inoltre, fingolimod può alterare i parametri di funzionalità respiratoria, come la capacità di diffusione e il volume espiratorio forzato. Tuttavia, nessun collegamento è stato dimostrato tra malattia polmonare e assunzione di fingolimod (11).

Polineuropatia

Negli studi TEMSO e TOWER, la polineuropatia è stata riportata, rispettivamente, nell'1,9% e nel 2,5% dei pazienti trattati con teriflunomide (12).



Nefrotossicità

Una nefropatia, sia acuta che cronica, è stata descritta in singoli casi trattati con teriflunomide. Tuttavia, la funzionalità renale torna generalmente alla normalità entro 48 giorni al massimo senza alcun intervento specifico, nonostante la continuazione del trattamento con teriflunomide. Anche dimetilfumarato sembra influire sulla funzionalità renale. Il monitoraggio dovrebbe quindi includere l'analisi delle urine in aggiunta alla determinazione dei livelli di creatinina, del tasso di filtrazione glomerulare e, se indicato, della cistatina C. Casi di nefropatia sono stati segnalati anche durante il trattamento con interferone.

Rischio oncologico

Un aumentato rischio di cancro è una possibilità teorica per tutti i trattamenti immunosoppressivi. Tredici casi di carcinoma a cellule basali e sei di melanoma si sono verificati negli studi su fingolimod. Dopo l'approvazione di questo farmaco, ulteriori casi isolati di tumori della pelle e malattia linfomatosa (linfomi a cellule B e T, papulosi linfomatoide) sono stati resi noti. Casi di melanoma sono stati riportati anche in corso di terapia con natalizumab. Le pazienti di sesso femminile trattate con alemtuzumab e cladribina dovrebbero essere testate per il papilloma-virus umano (HPV) al fine di minimizzare il rischio di displasia cervicale. La leucemia è stata segnalata come complicanza acuta o tardiva del trattamento con mitoxantrone; disordini linfoproliferativi possono complicare anche il trattamento con cladribina.

Infine, vi è un iniziale *warning* per quanto attiene un collegamento tra cancro mammario e ocrelizumab.

Rischio oftalmologico

Il rischio oftalmologico interessa pressoché esclusivamente fingolimod. Durante gli studi registrativi, e successivamente, si sono verificati casi di edema maculare (incidenza da 0,5 a 0,7%). Di regola l'edema maculare si risolve dopo la sospensione del farmaco; in singoli casi il trattamento potrebbe essere continuato sotto stretto controllo oftalmologico.

Gravidanza

Quasi tutti i farmaci per la SM presentano una controindicazione o comunque una restrizione all'uso in gravidanza.

Ognuno di essi ha un profilo individuale per quanto attiene l'impatto sulla fertilità, l'eventuale teratogenicità, il passaggio nella placenta e nel latte materno. Tuttavia, il numero crescente di registri di gravidanza fornisce un supporto in situazioni individuali.

In accordo con le linee guida di trattamento ECTRIMS/EAN ⁽²⁾, è necessario considerare alcune raccomandazioni principali a tutte le donne potenzialmente fertili:

- le DMTs non possono essere prescritte durante la gravidanza, ad eccezione del glatiramer acetato 20 mg/ml;
- per le donne che pianificano una gravidanza, se c'è un rischio concreto di riattivazione della malattia, bisogna considerare l'uso di interferone o glatiramer acetato fino alla conferma della gravidanza. In alcuni casi molto specifici (attivi), si potrebbe anche considerare di continuare questo trattamento durante tutta la gravidanza;
- per le donne con attività persistente di malattia, in genere si consiglia di ritardare la gravidanza.

Rischio psichiatrico

I pazienti in trattamento con interferone devono essere monitorati per la comparsa o l'esacerbazione di sintomi depressivi. Tuttavia, la depressione è solo una controindicazione relativa alla somministrazione di questo farmaco.

Vaccinazioni

Vari aspetti devono essere considerati:

- i vaccini devono essere somministrati in uno stato di malattia non attiva (posporre vaccinazione di 4-6 settimane da una ricaduta);
- i vaccini inattivati sono considerati generalmente sicuri;
- i vaccini per HBV, HPV, influenza, rosolia, tetano, poliomielite, difterite sono generalmente sicuri (13);
- non bisogna mai somministrare vaccini vivi o vivi attenuati durante terapie immunosoppressive;
- è necessario considerare che la sieroconversione avviene in circa 4 settimane.

Considerazioni conclusive

I rischi attualmente conosciuti e le probabilità che essi possano incrementare con un impiego più ampio e prolungato di terapie per la SM rendono essenziale prestare maggiore attenzione alla valutazione del rapporto rischio/beneficio. Il monitoraggio del rischio, la prevenzione e attenuazione/correzione da parte delle Industrie, degli Enti regolatori e dei fornitori di assistenza sanitaria richiedono piani attivi per la raccolta e l'analisi dei dati e per la comunicazione tra tutte le parti, compresi i pazienti e le loro famiglie, anche attraverso l'utilizzo di supporti tecnologici, tra cui social media e attività educative per operatori sanitari e pazienti (Tabella 3)

TAKE HOME MESSAGES

L'aumentato numero di opzioni terapeutiche disponibili richiede un'adeguata conoscenza dei rischi correlati e delle strategie per minimizzarli.

La decisione per il trattamento (quando iniziare, quale trattamento adoperare, quando interrompere) dovrebbe essere condivisa tra il medico e il paziente con SM. Dovrebbero inoltre essere basati sulla valutazione individuale del rischio di malattia, la probabilità di efficacia del trattamento (beneficio) e gli effetti avversi a breve e lungo termine (rischio).

La comunicazione di rischi noti o possibili e di potenziali benefici dovrebbe essere oggettiva e ampiamente documentata. L'operatore sanitario dovrebbe garantire che tali informazioni siano sufficientemente comprensibili dal paziente prima dell'inizio e durante il corso del trattamento.

Un algoritmo di valutazione del rischio generale per i trattamenti della SM è difficile da sviluppare e attuare a causa della variabilità individuale nel decorso della malattia e del beneficio atteso.

La specificità di ciascun profilo di sicurezza dovrebbe tenere conto di qualsiasi piano di minimizzazione del rischio proposto da agenzie di regolamentazione locali.

Un affidabile profilo di sicurezza di un trattamento può essere completamente noto solo dopo gli studi clinici cardine del trattamento effettuati vs agenti di controllo e soprattutto dopo diversi anni di utilizzo della prescrizione. Pertanto, i documenti utilizzati per informare i pazienti devono essere riesaminati periodicamente, in modo tale da consigliare i pazienti già in trattamento riguardo a nuove percezioni del rischio e del beneficio.

I medici, gli operatori sanitari e i pazienti dovrebbero essere coinvolti nel processo di segnalazione spontanea di eventi avversi agli organi regolatori. *Follow-up* a lungo termine, banche dati o registri dei farmaci dovrebbero essere richiesti per tutti i nuovi trattamenti.

La minimizzazione del rischio nel tempo dovrebbe essere basata su informazioni trasparenti fornite da Autorità di regolamentazione e produttori a operatori sanitari e pazienti. Una stretta collaborazione interdisciplinare tra varie figure professionali rimane l'obiettivo principale per realizzarla.

Tabella 3. Raccomandazioni per la gestione della safety dei trattamenti per la SM (adattata e modificata da Reff. 7, 8).

Bibliografia

- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. 2018;17(2):162-173.
- 2. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al. ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Mult Scler. 2018;24(2):96-120.
- Imitola J, Racke MK. Is no evidence of disease activity a realistic goal for patients with multiple sclerosis? JAMA Neurol. 2015;72(2):145-7.
- 4. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. Lancet Neurol. 2009;8(3):254-60.
- Wiendl H, Toyka KV, Rieckmann P, et al; Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG). Basic and escalating

- immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations. J Neurol. 2008; 255 (10): 1449-63.
- Hartung HP, Aktas O, Boyko AN. Alemtuzumab: a new therapy for active relapsing-remitting multiple sclerosis. Mult Scler. 2015;21(1):22-34.
- Clanet MC, Wolinsky JS, Ashton RJ, et al. Risk evaluation and monitoring in multiple sclerosis therapeutics. Mult Scler. 2014;20(10):1306-11.
- 8. Havla J, Warnke C, Derfuss T, et al. Interdisciplinary risk management in the treatment of multiple sclerosis. Dtsch Arztebl Int. 2016;113(51-52):879-886.
- Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. Mult Scler. 2018;24(12):1594-1604.

- Klotz L, Berthele A, Brück W, et al. Monitoring of blood parameters under course-modified MS therapy: Substance-specific relevance and current recommendations for action. Nervenarzt. 2016;87(6):645-59.
- 11. Schmouder R, Hariry S, David OJ. Placebo-controlled study of the effects of fingolimod on cardiac rate and rhythm and pulmonary function in healthy volunteers. Eur J Clin Pharmacol. 2012; 68(4):355-62.
- 12. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, et al; TOWER Trial Group. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2014;13(3):247-56.
- **13.** Mailand MT, Frederiksen JL. Vaccines and multiple sclerosis: a systematic review. J Neurol. 2017;264(6):1035-1050.

Neuroinfiammazione e neurodegenerazione nella sclerosi multipla: i livelli di 8-amiloide come marcatore prognostico di progressione di malattia

Anna Pietroboni

Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico Milano

Introduzione

La sclerosi multipla (SM) è la malattia infiammatoria cronica più comune del sistema nervoso centrale (SNC). Demielinizzazione, degenerazione assonale e gliosi sono i suoi segni distintivi. Sebbene sia stata tradizionalmente considerata una malattia della sostanza bianca (WM, White Matter), esistono attualmente prove sostanziali che mostrano come il danno assonale e la morte neuronale siano criticamente coinvolti nella sua patofisiologia fin dalle prime fasi, svolgendo in particolare un ruolo determinante nell'accumulo di disabilità nel tempo, calcolato con la Expanded Disability Status Scale (EDSS).

I processi eziopatogenetici che la contraddistinguono sono complessi e non del tutto noti; tuttavia le conoscenze attuali classificano la SM come una malattia autoimmune, avviata da cellule T che prendono di mira autoantigeni nel SNC, in individui geneticamente predisposti.

Le lesioni tipiche della SM sono

aree focali di demielinizzazione della WM, note a tutti come placche (Fig. 1). A seconda della posizione di queste placche, le manifestazioni cliniche conseguenti sono notoriamente molto variabili e solitamente derivano dall'invasione di cellule del sistema immunitario attraverso la barriera emato-encefalica.

Questo processo porta alla fine ad una attivazione continua di cellule del sistema immunitario innato nel parenchima cerebrale, con conseguente demielinizzazione e neurodegenerazione. Tuttavia, non è ancora completamente chiarita la relazione intercorrente tra lesioni infiammatorie, demielinizzazione e

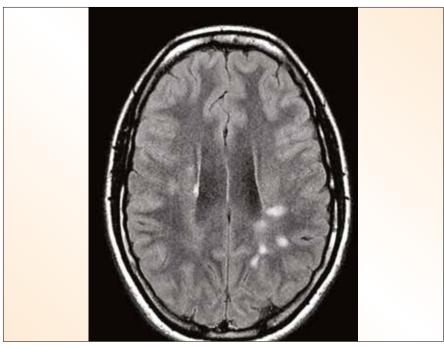


Figura 1. Immagine FLAIR che evidenzia alcune placche demielinizzanti.

neurodegenerazione. Sebbene - come viene elegantemente descritto in una revisione incentrata sui meccanismi di neurodegenerazione e danno assonale nella SM (1) - la demielinizzazione comporti la perdita del supporto trofico fornito dagli oligodendrociti all'assone e questo contribuisca chiaramente alla sua degenerazione, è noto che il danno assonale e la morte neuronale si verificano anche in assenza di demielinizzazione. Inoltre, il tentativo di modulare e ridurre l'infiammazione periferica attraverso trattamenti farmacologici specifici non sembra in grado di inibire i processi di neurodegenerazione a livello centrale.

Tradizionalmente, tutte queste aree oscure intorno alla sua eziopatogenesi hanno portato ad un'ipotesi più semplicistica della SM, che la descrive come un malattia a due fasi, dapprima caratterizzata dall'infiammazione e successivamente dalla neurodegenerazione. Tuttavia, i progressi in neuropatologia e nelle tecniche di neuroimmagine hanno permesso di confutare almeno in parte tale ipotesi, evidenziando la presenza di processi di neurodegenerazione già all'esordio della malattia.

6-amiloide e SM

In questo scenario, la ricerca attuale si sta sempre più concentrando sui possibili meccanismi che possano spiegare il legame tra infiammazione e neurodegenerazione nella SM. La domanda cruciale, infatti, è perché alcuni pazienti vadano incontro più precocemente ad un maggiore danno assonale e neuronale, con conseguente accumulo di disabilità, sia fisica sia cognitiva, ed altri no. Se si prende, dunque, in considerazione l'ipotesi che la neurodegenerazione dia un contributo

fondamentale alla disabilità nella SM, la proteina β -amiloide (A β) appare un candidato interessante. In particolare, la proteina precursore dell'amiloide (APP, Amyloid Precursor Protein) è stata rilevata nelle placche di SM, sia acute sia croniche, e la Aβ è attualmente considerata un marcatore del danno assonale (2). Livelli liquorali ridotti di Aß sono stati recentemente descritti in pazienti affetti da SM (3,4), sebbene l'interpretazione di tali risultati rimanga ancora controversa (Fig. 2). Alcuni nostri lavori (5,6) hanno mostrato che bassi livelli liquorali di Aß in pazienti affetti da SM predicono un andamento clinico peggiore (espresso da una più rapida progressione nel punteggio EDSS, Fig. 3), ma bisogna riconoscere che sarebbe necessario un numero maggiore di pazienti ed un follow-up più lungo per trarre conclusioni definitive. Come ipotizzato, bassi livelli di Aß nel liquor potrebbero associarsi all'attivazione di meccanismi patogenetici più aggressivi, già in atto sin dalle prime fasi della malattia.

Inoltre l'infiammazione, come è noto, può *up*-regolare l'espressione dell'APP e, quindi, la secrezione di Aβ. Dunque, l'Aβ potrebbe essere considerata un mediatore pro-infiammatorio a causa della sua capacità di indurre infiammazione. Per quanto riguarda i possibili meccanismi sottostanti, la riduzione di livelli liquorali di Aβ potrebbe dipendere dalla deposizione dell'APP intorno agli assoni danneggiati o, in alternativa, potrebbe essere dovuta a una disregolazione dell'enzima 1-cleaving APP (BACE1). Alcuni studi hanno ipotizzato che la SM possa essere associata ad una ridotta attività di BACE1 (4). Vale la pena ricordare che BACE1 è anche coinvolto nell'attivazione della neuregulina 1 (NRG1), una proteina che svolge un ruolo cruciale nella differenziazione degli oligodendrociti e nella rimielinizzazione.

In questa prospettiva, l'espressione di APP potrebbe essere considerata come un biomarcatore di danno assonale acuto, mentre NRG1 potrebbe esprimere fenomeni di ri-

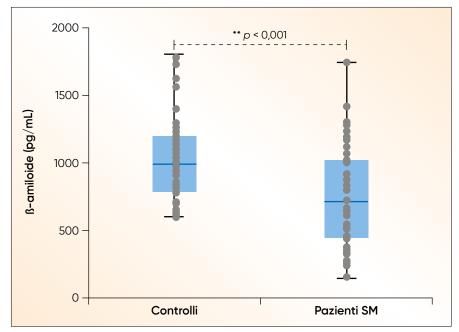


Figura 2. Grafico che evidenzia una differenza significativa dei livelli liquorali di A6 tra pazienti e controlli.

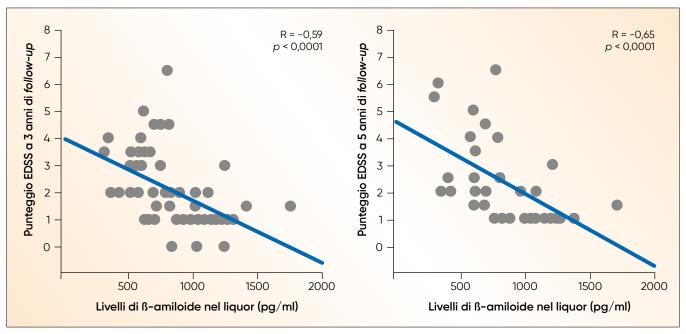


Figura 3. Grafici che evidenziano una correlazione statisticamente significativa tra concentrazione di A8 nel liquor e punteggio EDSS dopo 3 e 5 anni di malattia.

mielinizzazione. Pertanto, è stato ipotizzato che un alterato metabolismo di APP, espresso mediante la riduzione dei livelli liquorali di A β , possa suggerire l'attivazione di meccanismi patogenetici più aggressivi, che alla fine si traduce in un danno assonale irreversibile e invalidità permanente. In questo scenario, i livelli di A β potrebbero essere utilizzati per identificare i pazienti a maggior rischio di sviluppare disabilità in breve tempo.

Sulla scia di tali ipotesi, è apparso interessante ampliare il campo d'analisi, utilizzando anche le neuroimmagini, studiando il danno precoce sia della sostanza bianca sia della sostanza grigia.

Tecniche avanzate di neuroimmagine: focus sulla sostanza bianca apparentemente normale

La risonanza magnetica (RM) è uno strumento indispensabile per porre diagnosi di SM, tuttavia non esiste una precisa corrispondenza tra le sue misure convenzionali - quali il carico lesionale - e la progressione clinica dei pazienti ^(7,8).

La quantificazione dell'atrofia cerebrale, invece, è un parametro affidabile per valutare il danno assonale e la neurodegenerazione. I progressi nelle analisi computerizzate, in particolare della sostanza grigia (GM, *Grey Matter*), hanno rivelato che alcune regioni sono più suscettibili alla perdita di tessuto nervoso rispetto ad altre, suggerendo che l'atrofia cerebrale si verifichi in gran parte in modo non casuale ^(9,10) (Fig. 4).

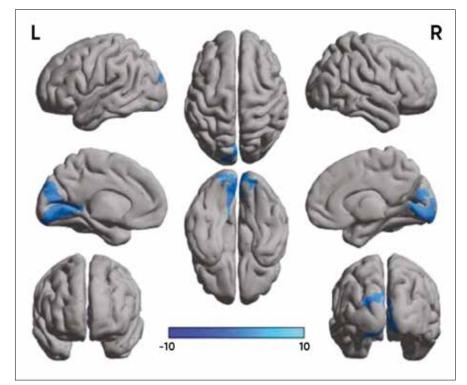


Figura 4. Immagine che evidenzia come alcune aree presentino una maggior riduzione di volume della sostanza griaja già in fase precoce di malattia.

Per quanto riguarda lo studio della WM, gli sforzi si sono recentemente concentrati sulla sostanza bianca apparentemente normale (NAWM, Normal-Appearing White Matter). Sebbene la NAWM si definisca come sostanza bianca macroscopicamente - ma anche microscopicamente normale, la maggior parte dei campioni anatomo-patologici mostra in realtà una diminuzione significativa della densità degli assoni (11). Inoltre, anche gli studi di RM con tecniche diffusion tensor imaging (DTI) hanno evidenziato anomalie nella NAWM a livello microscopico (Fig. 5).

Tenendo in considerazione queste evidenze, la tomografia a emissione di positroni (PET) con tracciante amiloide e la mappatura della quantificazione in vivo della suscettività magnetica (QSM) dei tessuti cerebrali sono attualmente considerate tecniche innovative e molto promettenti in questa patologia, proprio per lo studio della sostanza bianca. In particolare, un nostro recente lavoro si è concentrato sull'analisi della NAWM, utilizzando proprio la PET con tracciante amiloide (12). Tale studio mirava ad investigare il grado di captazione del tracciante amiloide, sia nella WM danneggiata sia nella NAWM, nei pazienti affetti da SM.

La PET con traccianti per amiloide (ad es. Pittsburg Compund-B, florbetapir, florbetaben, flutemetamolo) è stata originariamente sviluppata per studiare la deposizione di amiloide nei disturbi neurodegenerativi e nelle demenze, ma è stata di recente riproposta come marcatore di perdita di mielina nella SM (13).

I traccianti per amiloide si legano, infatti, alla WM e la loro captazione

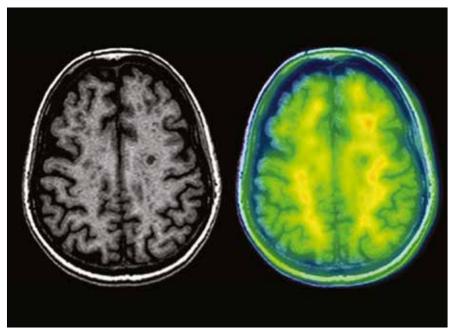


Figura 5. Immagini di RM e di PET che mostrano come vi sia una riduzione della captazione del tracciante amiloide a livello delle lesioni della sostanza bianca.

diminuisce con il grado di demielinizzazione. L'utilità dei traccianti per amiloide nella SM è data dalla loro capacità di legarsi in modo non specifico alla WM. Esistono prove emergenti che supportano una connessione tra grado di demielinizzazione e captazione del tracciante.

Le placche acute, infatti, mostrano una captazione ridotta del tracciante per amiloide rispetto alla NAWM, e questo dato sembra riflettere una perdita di mielina più estesa nelle lesioni rispetto alla NAWM.

Alla luce di queste premesse, abbiamo studiato una nuova popolazione di pazienti affetti da SM per valutare il grado di captazione del tracciante per amiloide nella NAWM, suddividendo i pazienti in base alla loro attività patologica.

Inoltre, abbiamo studiato possibili correlazioni tra il grado di captazione e i livelli liquorali di $A\beta$, utilizzando questi ultimi come marcatori del rischio di progressione della malattia. Il nostro lavoro ha dimostrato che la captazione del tracciante per amiloide nei pazienti attivi è inferio-

re rispetto a quella dei pazienti non attivi, suggerendo un interessante collegamento tra il danno iniziale della WM e l'attività clinica della malattia. Il risultato, però, che ci è apparso più interessante è che il grado di captazione del tracciante per amiloide nella NAWM sembra correlarsi ai livelli liquorali di A β : minore è la captazione, minore è la concentrazione di A β nel liquor (12) (Fig. 6).

Abbiamo, dunque, ipotizzato che i pazienti attivi, cioè quelli con minore captazione nella NAWM e con livelli inferiori di $A\beta$ nel liquor, possano avere una ridotta capacità di rimielinizzazione e conseguentemente un più alto rischio di progressione della malattia.

I risultati di tale studio, pertanto, sembrano fornire un'ulteriore prova a supporto di tale tecnica nello studio *in vivo* del danno della mielina e del rischio di progressione della SM, in particolare in relazione all'attività di malattia e alla prognosi precoce.

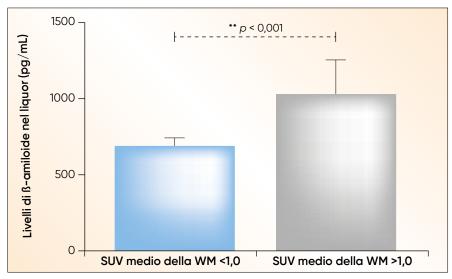


Figura 6. Grafico che mostra una differenza statisticamente significativa del grado di captazione del tracciante per amiloide nella sostanza bianca (espresso come SUV medio della WM) in base ai livelli liquorali di A8.

Conclusioni

Recentemente abbiamo descritto l'esistenza di una relazione tra bassi livelli liquorali di $A\beta$ e maggior

rischio di sviluppare una disabilità precoce nella SM. In linea con questi risultati, la correlazione tra grado di captazione del tracciante per amiloide e concentrazione di $A\beta$ nel liquor sembra suggerire che l'amiloide giochi un ruolo nella progressione del danno della sostanza bianca nella SM.

Come parte di questa speculazione, si può ipotizzare che livelli più bassi di Aβ nel liquor possano associarsi ad un ambiente di maggiore microinfiammazione, ad una diminuita capacità di riparazione mielinica e, di conseguenza, ad una maggiore neurodegenerazione già all'esordio della malattia, queste ultime evidenziate da un danno precoce della sostanza bianca apparentemente normale e da una iniziale perdita di volume della sostanza grigia, determinanti la progressione della malattia già nelle sue fasi più precoci

Bibliografia

- Friese MA, Schattling B, Fugger L. Mechanisms of neurodegeneration and axonal dysfunction in multiple sclerosis. Nat Rev Neurol. 2014;10(4): 225-38.
- Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, et al. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. N Engl J Med. 1998; 338(5):278-85.
- Augutis K, Axelsson M, Portelius E, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers of beta-amyloid metabolism in multiple sclerosis. Mult Scler. 2013;19(5):543-52.
- Mattsson N, Axelsson M, Haghighi S, et al. Reduced cerebrospinal fluid BACE1 activity in multiple sclerosis. Mult Scler. 2009;15(4):448-54.
- Pietroboni AM, Schiano di Cola F, Scarioni M, et al. CSF 8-amyloid as a putative biomarker of disease progression in multiple sclerosis. Mult Scler.

- 2017;23(8):1085-1091.
- Pietroboni AM, Caprioli M, Carandini T, et al. CSF 8-amyloid predicts prognosis in patients with multiple sclerosis. Mult Scler. 2018 Aug 7:1352458518791709.
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol. 2011;69(2):292-30.
- Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, et al; MAGNIMS Study Group. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. Lancet Neurol. 2016;15(3):292-303.
- Steenwijk MD, Geurts JJG, Daams M, et al. Cortical atrophy patterns in multiple sclerosis are non-random and clinically relevant. Brain. 2016;139(Pt 1): 115-26.
- **10.** Eshaghi A, Marinescu RV, Young AL, et al. Progression of regional grey mat-

- ter atrophy in multiple sclerosis. Brain. 2018;141(6):1665-1677.
- Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. Brain. 2009;132(Pt 5):1175-89.
- 12. Pietroboni AM, Carandini T, Colombi A, et al. Amyloid PET as a marker of normal-appearing white matter early damage in multiple sclerosis: correlation with CSF 8-amyloid levels and brain volumes. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019;46(2):280-287.
- 13. Stankoff B, Freeman L, Aigrot MS, et al. Imaging central nervous system myelin by positron emission tomography in multiple sclerosis using [methyl-11°C]-2-(4'-methylaminophenyl)-6-hydroxybenzothiazole. Ann Neurol. 2011;69(4):673-80.





Collegati al sito della rivista <u>www.smilejournal.it</u>, oppure scarica l'app e sfoglia la rivista sul tuo dispositivo!



L'intervista a...

Dott. **Paolo Confalonieri,**Responsabile della S.O.S Centro SM,
UOC Neurologia IV, Fondazione IRCCS
Istituto Neurologico "Carlo Besta", Milano



Quando nasce il vostro Centro per la Sclerosi Multipla?

Il Centro SM dell'Istituto Neurologico Besta è stato definito come Centro di Riferimento Regionale per la prescrizione dei farmaci immunomodulanti in occasione dell'attivazione della regolamentazione ministeriale per queste attività, negli anni '90. Negli ultimi anni, ed in particolare dopo il 2010, il nostro Centro ha avuto un progressivo incremento di pazienti afferenti, che ora sono oltre i 1.500.

Mi potrebbe descrivere l'organizzazione (in termini di differenti professionalità) del vostro Centro?

La filosofia di fondo è quella di mantenere il paziente al centro delle nostre attenzioni e quindi di costruire una presenza multidisciplinare costante per l'ottimale gestione delle complesse tematiche che girano intorno ai nostri pazienti.

In questo senso, negli ultimi anni siamo riusciti ad ampliare il nostro gruppo con due figure di psicologi e due infermiere (case manager e study coordinator); inoltre anche un giovane fisioterapista è presente alcuni giorni alla settimana per seguire le attività di ricerca clinica inerenti alla riabilitazione. Snodo fondamentale del funzionamento è la Segreteria, che è operativa tutti i giorni mediante telefono e posta elettronica.

La finalità a cui tendiamo è quella di una vera presa in carico dei pazienti per quanto riguarda le loro necessità di pianificazione di controlli clinici e strumentali e di utilizzo ottimale dei trattamenti farmacologici immunomodulanti e sintomatici, e non-farmacologici.

Ovviamente non sempre ci riusciamo, ma un punto di forza del nostro gruppo ritengo sia quello del rapporto continuativo medico-paziente, nel senso che è sempre lo stesso neurologo a seguire il singolo paziente nelle sue visite e nei contatti telefonici e via mail.

Dal punto di vista della struttura (Infrastrutture e apparecchiature), quali sono le

risorse a disposizione di questo Centro?

Il nostro Centro è all'interno di un IRCCS quasi monotematico (neurologia, neuropsichiatria infantile, neurochirurgia) e questo rende purtroppo meno immediatamente accessibili gli specialisti di altre discipline. Ciononostante, un'estesa rete di consulenti esterni è costantemente attiva ed all'interno dell'Istituto possiamo contare su spazi ambulatoriali, di Day Hospital ed attività a ciclo diurno come le MAC (Macroattività Ambulatoriali Complesse), su un'ottima Neuroradiologia, una Rianimazione, ed un Servizio dedicato di plasmaferesi neuroimmunologica.

Quanti sono i pazienti afferenti a questo Centro e in percentuale come si distribuiscono secondo le diverse forme di SM?

Impossibile essere completamente precisi sulla quantificazione dei pazienti seguiti, ma il numero totale è tra i 1.500 ed i 2.000, di cui circa 1.200 in trattamento cronico immunomodulante e quindi prevalentemente con una forma recidivante.

Da segnalare l'elevato numero di pazienti che afferiscono al nostro Centro non solo da Milano e Provincia e dalla Lombardia, ma anche da altre regioni del nord, centro e sud Italia.

Per quanto riguarda l'aspetto terapeutico, quali sono le attuali possibilità per un paziente affetto da SM?

Il nostro Centro SM, potendosi avvalere delle strutture già citate, è in grado di offrire qualsiasi trattamento di prima o seconda linea attualmente prescrivibile, ed in relazione ai numerosi *trial* clinici in corso siamo in grado di proporre alcuni trattamenti innovativi oggetto di sperimentazioni.

Tra gli altri i punti di forza che vorrei sottolineare, vi sono il già citato Servizio di plasmaferesi e la proficua interazione con i colleghi neurochirurghi, ad esempio, nella gestione multidisciplinare di una tematica complessa come la nevralgia trigeminale (grazie ai differenti possibili approcci neurochirurgici a questa invalidante situazione) e nella possibile gestione di severi esiti tremorigeni cerebellari mediante deep-brain stimulation.

In un'ottica terapeutica olistica, riteniamo che sia stato crucia-le poter attivare un Servizio di supporto psicologico per i nostri pazienti, proprio considerando il frequente prevalere di aspetti di disagio psicologico in alcuni periodi/passaggi cruciali della vita dei pazienti e nella costruzione

di un positivo rapporto di convivenza con la malattia.

Come affrontate la disabilità e la necessità di riabilitazione? Che cosa potete offrire ai pazienti in questo senso?

Riteniamo che la disabilità debba essere prevenuta nel migliore dei modi sia con l'ottimizzazione dei trattamenti immunomodulanti, sia con il coinvolgimento e l'empowerment precoce dei pazienti, e quindi anche il loro reale coinvolgimento in programmi di attività fisica finalizzati e continuativi; su questi aspetti stiamo fattivamente collaborando con alcune strutture tra le quali ci tengo a ricordare la Fondazione Don Carlo Gnocchi, l'Isti-



Ingresso dell'Istituto Neurologico "Carlo Besta", Milano.



Membri dell'equipe del Centro SM dell'Istituto Besta: da sinistra Dott. Carlo Antozzi (neurologo), Dott. Simone Mercurio (fisioterapista), Dott. Rui Quintas (psicologo), Dott.ssa Valentina Torri Clerici (neurologa), Dott.ssa Valeria Studer (neurologa), Dott.ssa Ambra Giovannetti (psicologa), Dott. Paolo Confalonieri (neurologo, responsabile Centro SM).

tuto Auxologico e la Fondazione Maugeri.

Oltre a queste strutture, la nostra rete di consulenze comprende Multimedica e Villa Beretta di Costamasnaga (Ospedale Valduce) e questo *network* cittadino-provinciale-regionale di strutture riabilitative di eccellenza consente di attivare un supporto ottimale soprattutto nella fase intensiva del trattamento riabilitativo.

Più complessa e critica - come sappiamo - è l'attivazione di supporto sul territorio per una riabilitazione continuativa; siamo coscienti di quanto questo sia cruciale per i nostri pazienti e proprio per questo stiamo lavorando a protocolli sperimentali di Home Rehabilitation che riteniamo possano essere una proposta valida già da oggi. Infine, stiamo avviando progetti e protocolli di riabilitazione cognitiva in considerazione della sempre più evidente rilevanza di questa tematica.

Negli ultimi anni c'è stata un'evoluzione importante per migliorare la qualità di vita delle persone affette da Sclerosi Multipla. Dal vostro punto di vista, cosa possiamo aspettarci per il futuro (ricerca sulla patologia e nuove prospettive terapeutiche)?

Certamente l'ultimo decennio ha visto la disponibilità di trattamenti preventivi finalmente davvero efficaci in un'elevata percentuale di pazienti, e questo grazie alla progressiva comprensione dei meccanismi molecolari dell'infiammazione; riteniamo che nei prossimi anni, grazie alla ricerca di base e clinica, sarà possibile identificare aspetti patogenetici e markers biologici anche riguardanti i meccanismi di danno assonale con progressione di invalidità, e che questa comprensione possa portare all'identificazione di trattamenti farmacologici efficaci anche in questi ambiti attualmente più orfani.

Personalmente, inoltre, ritengo che un passaggio fondamentale per il miglioramento della gestione terapeutica e della qualità della vita dei pazienti verrà sviluppato appunto con il patient engagement e l'ottimizzazione dei trattamenti sintomatici e non-farmacologici.

Per quanto riguarda la Ricerca, quali sono i progetti che vedono la partecipazione del Centro?

Siamo coinvolti in numerosi studi farmacologici interventistici ed osservazionali, nazionali ed internazionali, sia sponsorizzati che spontanei e riguardanti molecole in fase II e III di sperimentazione nonché in fase IV post-marketing. Come già citato, siamo coinvolti in progetti di

ricerca di laboratorio riguardati i meccanismi immunitari della SM e la ricerca di markers biologici di neurodegenerazione; siamo inoltre coinvolti in progetti di ricerca clinica non-farmacologica di tipo psicologico, di riabilitazione cognitiva e di Home Rehabilitation, sia come Centri partecipanti sia come Centro promotore.

Quali sviluppi prevede ci possano essere, per il vostro Centro, nel prossimo futuro?

In questa fase stiamo costruendo un'adeguata multidisciplinarietà del gruppo con notevoli difficoltà, considerando le note difficoltà ad ottenere supporti finanziari ed ancor di più ad ottenere una stabilizzazione lavorativa di persone che lavorano magari da 10 anni in Istituto.

Ritengo che gli sviluppi futuri potranno essere ideati, delineati e costruiti proprio grazie all'esistenza di competenze multidisciplinari con abitudine alla collaborazione e confronto interni, alla sinergica collaborazione con altri Centri SM ed infine ritengo che saranno proprio i pazienti (adeguatamente coinvolti) ad aiutarci ad indentificare le priorità per il futuro ed a costruire i progetti su cui lavorare e crescere



Leggi il QR Code dal tuo dispositivo per visualizzare l'intervista al Dott. Paolo Confalonieri



I disturbi depressivi e la sclerosi multipla

Lorenzo Capone

Centro delle malattie demielinizzanti, "Ospedale degli Infermi", Biella

Introduzione

Jean-Martin Charchot, nel 1870, descrivendo il caso di una donna trentenne, Mademoiselle V., affetta da sclérose en plaques disseminées, affermò che la donna presentava, tra gli altri sintomi, un quadro di depressione.

L'impatto della sclerosi multipla (SM) non si riflette unicamente sullo stato fisico, con l'accumulo di una progressiva disabilità, ma anche sulla vita familiare, sulla sfera psicologica e personale, sull'attività lavorativa e su tutto il contesto sociale. Il paziente con SM è una persona fragile dal punto di vista psicologico, che si sente minacciata nella sfera socioaffettiva e nelle relazioni di tutti i giorni, che la malattia rende inadeguate. Spesso, improvvisamente si trova a gestire una condizione di vita diversa e/o comunque limitata, rispetto a quella che viveva prima della diagnosi della patologia. Non solo nella SM, ma generalmente in tutte le malattie croniche, facilmente insorgono, anche combinandosi, disturbi depressivi o stati d'ansia, indicatori importanti di uno scadente livello qualitativo di vita. I disordini depressivi, in particolare, influenzano la percezione della patologia da parte dell'individuo, non agevolano le motivazioni, gli interessi e l'armonia della persona e rallentano il recupero fisico, dopo le ricadute dovute alla patologia demielinizzante. Il soggetto vive in maniera distorta il mondo che gli sta intorno e non percepisce obiettivamente le proprie condizioni fisiche e di salute (1).

Le sindromi depressive e la loro fisiopatogenesi

Una sindrome depressiva si manifesta nel 50% delle persone affette da SM nel corso della malattia ⁽²⁾. Si può manifestare come un disturbo affettivo indipendente in soggetti con familiarità positiva per disturbi psichici e con episodi affettivi precedenti l'esordio di malattia o, viceversa, in pazienti che non hanno mai presentato disordi-

ni depressivi o familiarità per essi. Un individuo può infine realizzare una forma reattiva di lieve entità, che compare entro tre mesi dalla diagnosi di malattia demielinizzante, quale espressione di una modalità adattiva al disagio e alla disabilità correlati alla malattia (3). Nella SM possiamo riconoscere almeno 3 tipi di disturbi depressivi:

- il disordine di adattamento;
- la distimia o disturbo depressivo persistente;
- la depressione maggiore.

Lo specialista quindi deve affrontare e trattare tratti patogenetici complessi, responsabili del basso tono dell'umore di una persona affetta da SM, non facilmente riconducibili all'una o all'altra categoria.

Il disordine di adattamento è un disturbo nella maggior parte dei casi transitorio, che compare in seguito ad uno o più eventi o situazioni di stress psicosociali, oggettivamente identificabili. Questa definizione

ci riporta a considerare l'insorgenza della SM in una fascia media di età che va dai 20 ai 40 anni. L'individuo, ancora proiettato a realizzare i propri progetti di vita, improvvisamente deve affrontare una situazione di estrema precarietà. È costretto ad intraprendere un "processo di adattamento" emotivo complesso e in continuo divenire, a causa della malattia. Nella SM, infatti, alle caratteristiche di irreversibilità della patologia, si aggiungono l'imprevedibilità del decorso e dei sintomi, l'incertezza sulle cause e la non risolutività delle terapie a disposizione. La persona deve accettare, prima di tutto, lo stato di malattia e inevitabilmente, nel tempo, affronta stati di ansia, depressione e paura, legati all'alterazione o perdita delle funzioni motorie, sensoriali e cognitive, alla restrizione dell'autonomia e al venir meno dell'affidabilità del proprio corpo. La risposta del soggetto al disordine di adattamento dipenderà dalla sua flessibilità psicologica e dalle proprie capacità organizzative (1). Dal disordine di adattamento alla distimia o disturbo depressivo persistente il passo è breve. È una forma di depressione caratterizzata da sintomi generalmente di gravità inferiore rispetto a quelli della depressione maggiore, ma di durata maggiore. Il quadro clinico si contraddistingue per umore depresso presente per la maggior parte del giorno, quasi tutti i giorni, per almeno due anni. Nel corso del tempo, il basso tono dell'umore può mantenersi abbastanza equilibrato e non sfociare in un disturbo depressivo maggiore. La deflessione dell'umore si presenta in maniera meno acuta e grave rispetto ad un disturbo depressivo maggiore, ma essendo una condizione cronica, i soggetti possono sperimentare i sintomi per molti anni prima di ricevere una corretta diagnosi. Essi potranno credere che la depressione sia semplicemente una parte del loro carattere e, di conseguenza, non saranno indotti a discutere dei propri sintomi con il medico o con i familiari e gli amici. Il disturbo depressivo maggiore (DDM) è una delle condizioni più importanti che influenzano la qualità di vita nei pazienti con SM. Intanto ha un'incidenza maggiore nelle fasi di ricaduta della malattia, rispetto alle fasi di remissione, mentre al contrario l'associazione tra recidiva del DDM e ricadute cliniche della SM risulta incerta, essendoci studi a favore di tale associazione e altri contrari. Non vi è poi alcuna relazione tra menomazione fisica, durata della malattia, decorso della patologia e depressione.

La prevalenza del DDM risulta maggiore nella SM rispetto ad altre patologie croniche, neurologiche e non. Ha un'incidenza del 71% maggiore nei malati di SM rispetto ai non malati. La prevalenza nei soggetti affetti da SM tra i 18 e i 45 anni di età è del 25,7%, una percentuale maggiore rispetto alla popolazione generale di confronto, che è del 3,2%. Essa è poi più elevata se consideriamo i soggetti più giovani, le donne, e coloro che hanno meno di 10 anni di malattia. Infine, il rischio di suicidio di individui affetti da SM rispetto alla popolazione generale è 7,5 volte maggiore ed è legato, con l'avanzare della malattia, al numero di episodi depressivi negli anni (2).

Per tale motivo, il riconoscimento e il trattamento di questo quadro psichiatrico da parte dello specialista neurologo, che segue questi pazienti, risultano di estrema importanza, anche perché i dati dimostrano che il disordine è subdolo nelle sue manifestazioni, sottovalutato e poco trattato. Il DDM può poi determinare alterazioni delle funzioni cognitive, peraltro già compromesse nella patologia; influenza negativamente le relazioni sociali e rappresenta un elemento critico nell'adesione alla terapia specifica, impiegata allo scopo di prevenire il peggioramento atteso della SM ^(1,3).

Ancora oggi non si conoscono le cause dell'alta diffusione della depressione nei pazienti con SM. È possibile ipotizzare, in base alle attuali conoscenze, che possano sussistere reali cause organiche. Senza dubbio gli aspetti psicologici e una certa predisposizione individuale rappresentano un elemento importante nello sviluppo di una patologia psichiatrica.

I tre quadri clinici depressivi o etichette brevemente descritti ci riportano fondamentalmente a tre meccanismi patogenetici:

- un meccanismo indipendente dalla patologia demielinizzante;
- una reazione alla malattia;
- l'espressione del processo patologico infiammatorio-degenerativo della SM sul SNC.

Le manifestazioni cliniche del DDM nella SM sono peculiari rispetto a quelle che correntemente gli psichiatri affrontano in soggetti non affetti da patologia demielinizzante; l'umore depresso si esprime fenomenologicamente con ansia, disforia, irritabilità, rabbia e disturbi somatici, mentre l'aspetto anedonico-apatico e l'ideazione di colpa sono meno frequenti. Ciò è dovuto quasi certamente al meccanismo patogenetico del DDM nella SM, espressione del processo infiamma-

torio-degenerativo della malattia demielinizzante sul SNC (4-6) come gli studi neuroradiologici di RMN degli ultimi anni hanno dimostrato. Tali lavori hanno evidenziato, nelle sequenze in T2 di soggetti affetti da SM, un'associazione tra depressione e carico lesionale demielinizzante, in particolare in sede temporale anteriore, frontale mediale e del fascicolo arcuato, oltre ad una maggiore atrofia dei lobi frontali e parietali. Studi di RMN funzionale (7) hanno dimostrato, in individui affetti da SM, modificazioni di attività e connettività funzionale nell'amigdala e nella corteccia ventrolaterale e prefrontale mediale, le aree critiche per l'affettività e per l'umore, rispetto al gruppo di controllo.

Accanto all'ipotesi anatomopatologica vi è quella immunologica che parte dall'evidenza di un significativo aumento dei disturbi depressivi in corso di ricadute cliniche. In concomitanza con uno stato depressivo vi è una riduzione dei CD8, un aumento del rapporto CD4/CD8 ed un'associazione tra deflessione del tono dell'umore ed un aumento dei livelli circolatori di citochine proinfiammatorie come l'interferone gamma,

il TNF-α o l'interleuchina 6.

È bene ricordare, infine, che è stata ipotizzata una relazione anche fra la depressione e la terapia con IFNβ, impiegata nel trattamento della SM, oggetto di studio per molti anni e in numerosi lavori di ricerca.

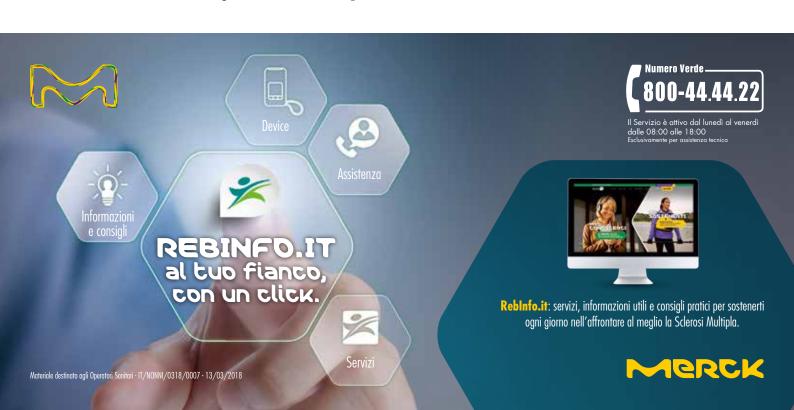
Ad oggi, però, i dati esistenti in letteratura non sembrano fornire conclusioni definitive al riguardo e la questione appare ancora controversa ^(1,8). Rimane comunque, per quella classe di farmaci, un *warning* per la depressione in particolare per coloro, che già hanno manifestato deflessione dell'umore, prima della diagnosi di SM.

Sempre in tema di farmaci non si può trascurare il presentarsi di stati depressivi, alla sospensione della terapia corticosteroidea, soprattutto se utilizzata ad alte dosi, in corso di trattamento di recidive di malattia demielinizzante.

La diagnosi di depressione

Gli studi clinici non concordano sulla stima dei disordini di deflessione dell'umore che variano, da Autore ad Autore, dal 14 al 57% ^(2,3). Tali differenze dipendono sicuramente da problematiche metodolo-

giche relative alle diverse misure di valutazione, ma in primis dal variegato spettro dei disturbi depressivi, da quello di adattamento, espressione di un disaggio contingente e reattivo a situazioni particolari, la depressione persistente e infine la più grave depressione maggiore (9,10). Tra le principali cause di sottostima della depressione nella SM, va ricordato che spesso il neurologo attribuisce alcuni segni alla malattia di base o non li riconosce; in qualche caso vi è una scarsa coscienza del proprio umore da parte del paziente, in particolare quando presenta un grado avanzato di disabilità, perciò non manifesta il suo disagio al curante. I motivi per cui invece può avvenire una sovrastima della diagnosi di depressione nella SM sono dati dall'attribuzione di sintomi somatici tipici della malattia demielinizzante alla depressione stessa anziché alla patologia di base. Il primo compito del neurologo, quindi, è stabilire se alcuni sintomi presentati dal paziente sono da riferire alla depressione o alla SM. La fatica, le difficoltà di concentrazione, i disturbi di memoria, l'insonnia, il rallentamento ideomotorio,



l'inappetenza, i disturbi sessuali sono sintomi propri sia della SM che di un quadro di depressione. Tra le manifestazioni cliniche peculiari del DDM nella SM, l'umore depresso si esprime fenomenologicamente con ansia, disforia, irritabilità, rabbia e disturbi somatici, mentre l'aspetto anedonico-apatico e l'ideazione di colpa sono meno frequenti. Non sono invece inclusi i sintomi neurovegetativi tra i criteri utili per fare diagnosi di DDM in individui affetti da malattie demielinizzanti. Solo con scale validate espressamente per la SM, come la Beck Depression Inventory-Fast Screen (BDI-Fast Screen), l'Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), la Chicago Multiscale Depression Inventory (CMDI) lo specialista può diagnosticare in maniera accurata la depressione. Scale tradizionali come la Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), la Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS), la Beck Depression Inventory, il General Health Questionnaire (GHQ), spesso comportano una sovrastima della frequenza dei disturbi, quantificando anche sintomi presenti nella malattia demielinizzante. Data,

inoltre, la presenza di un elevato tasso di suicidi nei pazienti depressi affetti da SM, è consigliabile un'attenta valutazione del rischio di suicidio, tramite la somministrazione di scale e questionari per i segni predittivi. Nella Tabella 1 sono illustrati i criteri per la diagnosi del DDM secondo il DSM-IV. È importante formulare una diagnosi accurata e corretta, poiché la presenza di depressione influenza negativamente il decorso e la prognosi della malattia demielinizzante producendo conseguenze a vari livelli:

- sulla sintomatologia, essendo nota la correlazione tra aggravamento dei sintomi depressivi e peggioramento clinico della SM;
- sul recupero di un soddisfacente livello di qualità di vita;
- sul percorso riabilitativo, perché ostacola la compliance al trattamento.

Il trattamento della depressione

Attualmente non esistono linee guida per il trattamento specifico dei disturbi comportamentali, in particolare dei disordini legati alla deflessione dell'umore, in corso di SM. La coordinazione delle varie figure presenti in un Centro SM è fondamentale allo scopo, *in primis*, di far accettare al paziente la patologia demielinizzante.

La corretta comunicazione della diagnosi, l'informazione sui meccanismi d'azione, l'efficacia e gli effetti collaterali dei trattamenti farmacologici, sul decorso e la prognosi della malattia sono il primo passo nella gestione del paziente. Ciò si realizza supportando psicologicamente la persona affetta da SM, instaurando con essa un rapporto basato sull'ascolto e sulla comprensione dei suoi bisogni, e prima di tutto è necessario il suo coinvolgimento. Qualora vi fossero poi i segni, una diagnosi corretta e accurata di depressione e il successivo trattamento psicoterapico o farmacologico potrebbero influenzare positivamente il decorso e la prognosi della malattia. Al contrario, una sottovalutazione del disturbo depressivo può contribuire, aggravandosi nel tempo, a peggiorare il quadro clinico della SM. Tutti i disturbi depressivi vanno trattati con un approccio integra-

to e specifico per ogni singolo pa-

Riduzione del tono dell'umore per la maggior parte del giorno, quasi ogni giorno

Marcata riduzione degli interessi o di piacere nello svolgimento di attività per quasi tutto il giorno, quasi ogni giorno

Significativo calo ponderale o incremento ponderale (5% di peso corporeo in un mese)

Insonnia o ipersonnia per la maggior parte del giorno

Agitazione o rallentamento motorio quasi ogni giorno (rilevabile da terzi)

Astenia o ridotta energia per quasi tutto il giorno

Sensazioni di inadeguatezza o svalutazione o colpa eccessive quasi ogni giorno

Ridotta capacità di pensare o concentrarsi o indecisione quasi ogni giorno

Ricorrente ideazione di morte

Tabella 1. Criteri per la diagnosi di depressione maggiore secondo DSM-IV (devono essere presenti almeno 5 dei sintomi elencati).

ziente, con farmaci e/o con terapie psicologiche cognitivo-comportamentali. La letteratura suggerisce il tradizionale uso degli antidepressivi, degli stabilizzatori dell'umore o di benzodiazepine. Va sottolineato che generalmente le psicoterapie danno risultati migliori qualora usate in associazione al trattamento farmacologico (11). Non si deve dimenticare, poi, che ci troviamo di fronte dei soggetti giovani, affetti da una malattia cronica e complessa. Gli specialisti devono usare degli accorgimenti nella prescrizione della terapia farmacologica, in relazione agli specifici problemi fisici del malato di SM. Per esempio, proprio per i disturbi dell'umore, gli inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI) non sono indicati qualora il malato risenta di disfunzioni sessuali. Oppure i classici antidepressivi triciclici devono essere impiegati con cautela se il paziente ha problemi di ritenzione urinaria o stipsi. In generale, considerando l'impiego dei farmaci modificanti il decorso della malattia demielinizzante (DMDs), si può affermare che essi stabilizzano i disturbi depressivi, in particolare il disordine depressivo maggiore che può essere scatenato dai processi infiammatori peculiari della malattia.

La terapia di gruppo (12), oltre alla psicoterapia individuale, è uno strumento utile da proporre ai nostri pazienti, i cui benefici sono emotivi, psicologici ed emozionali. La possibilità di ricreare il proprio vissuto, narrandolo agli altri e di trarre insegnamento dalle esperienze negative, è catartico per il malato di SM;

accorgersi che altri stanno vivendo la sua stessa esperienza lo aiuta a creare un senso di appartenenza al gruppo. In alcuni studi, infine, l'attività fisica (13) appare avere un'efficacia pari alla terapia antidepressiva e alla psicoterapia, per il trattamento di depressioni lievi-moderate, ed è stata associata a minori tassi di ricaduta rispetto alla farmacoterapia. Un'adeguata attività fisica apporta un beneficio sul movimento, migliora il tono dell'umore, il dolore cronico, la fatica, la qualità della vita, l'attività sessuale e le relazioni psicosociali. L'individuo che costantemente si mette alla prova, si pone degli obiettivi ogni volta più ambiziosi, potenzia la propria capacità di rispondere alle avversità e accresce l'attitudine ad affrontare le sfide, anche di tipo emozionale

Bibliografia

- Patti F, Amato MP, Trojano M, et al; COGIMUS Study Group. Quality of life, depression and fatigue in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving subcutaneous interferon beta-1a: 3-year results from the COGIMUS (COGnitive Impairment in MUltiple Sclerosis) study. Mult Scler. 2011;17(8):991-1001.
- Marrie RA, Cohen J, Stuve O, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis: overview. Mult Scler. 2015;21 (3):263-81.
- Feinstein A. Multiple sclerosis and depression. Mult Scler. 2011;17(11):1276-81.
- Pujol J, Bello J, Deus J, et al. Lesions in the left arcuate fasciculus region and depressive symptoms in multiple sclerosis. Neurology. 1997;49(4):1105-10.

- Honer WG, Hurwitz T, Li DK, et al. Temporal lobe involvement in multiple sclerosis patients with psychiatric disorders. Arch Neurol. 1987;44(2):187-90.
- Feinstein A, O'Connor P, Akbar N, et al. Diffusion tensor imaging abnormalities in depressed multiple sclerosis patients. Mult Scler. 2010;16(2):189-96.
- Riccelli R, Passamonti L, Cerasa A, et al. Individual differences in depression are associated with abnormal function of the limbic system in multiple sclerosis patients. Mult Scler. 2016; 22(8): 1094–105.
- Mohr DC, Likosky W, Dwyer P, et al. Course of depression during the initiation of interferon beta-1a treatment for multiple sclerosis. Arch Neurol. 1999; 56(10):1263-5.
- 9. American Psychiatric Association Pu-

- blishing. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, fifth edition – DSM V. APA: Arlington, VA, 2013.
- American Psychiatric Association Publishing. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV-TR. APA: Arlington, VA, 2000.
- Thomas PW, Thomas S, Hillier C, et al. Psychological interventions for multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jan 25;(1):CD004431.
- Wakefield JR, Bickley S, Sani F. The effects of identification with a support group on the mental health of people with multiple sclerosis. J Psychosom Res. 2013;74(5):420-6.
- Brown TR, Kraft GH. Exercise and rehabilitation for individuals with multiple sclerosis. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2005;16(2):513-55.



a cura della Redazione

Dalla Costa G, Martinelli V, Sangalli F, Moiola L, Colombo B, Radaelli M, Leocani L, Furlan R, Comi G.

Prognostic value of serum neurofilaments in patients with clinically isolated syndromes

Neurology. 2019 Feb 12;92(7):e733-e741.

Objective	To assess the prognostic role of serum neurofilament light chains (NfL) for clinically

defined multiple sclerosis (CDMS) and McDonald 2017 multiple sclerosis (MS) in

patients with clinically isolated syndromes (CIS).

Methods We retrospectively analyzed data of patients admitted to our neurologic department

between 2000 and 2015 for a first demyelinating event. We evaluated baseline serum NfL

in addition to CSF, MRI, and clinical data.

Results Among 222 patients who were enrolled (mean follow-up 100.6 months), 45 patients

(20%) developed CDMS and 141 patients (63.5%) developed 2017 MS at 2 years. Serum NfL (median 22.0, interquartile range 11.6-40.4 pg/mL) was noticeably increased in patients with a recent relapse, with a high number of T2 and gadolinium-enhancing lesions at baseline MRI. Serum NfL was prognostic for both CDMS and McDonald 2017 MS, with a threefold and a twofold respective reduction in CDMS and 2017 MS risk in those patients with low and extremely low levels of NfL. The results remained unchanged subsequent to adjustment for such established MS prognostic factors as oligoclonal bands, Gd-enhancing lesions, and a high T2 lesion load at baseline MRI. NfL was associated with

disability at baseline but not at follow-up.

Conclusions Serum NfL have a prognostic value for CIS patient conversion to MS. NfL might play

a twin role as biomarker in MS as peak level measurements can act as a quantitative marker of serious inflammatory activity, while steady-state levels can be a reflection of

neurodegenerative and chronic inflammatory processes.





Nell'ambito più generale di una medicina di precisione, l'individuazione di attendibili biomarcatori diagnostici, prognostici e di risposta al trattamento è tra gli obiettivi prioritari della ricerca sulla sclerosi multipla (SM).

Specifico interesse è rivolto ai neurofilamenti (Nf) come indicatori sia di danno assonale che di neurodegenerazione. In particolare, sempre più numerose evidenze suggeriscono che l'incremento liquorale/sierico delle catene leggere dei neurofilamenti (catene leggere, NfL - light) sia predittivo di una più rapida conversione da CIS (clinically isolated syn*drome*) a SM recidivante-remittente conclamata (SM-RR). Un'ulteriore conferma è nei risultati di uno studio retrospettivo del Centro di eccellenza del "San Raffaele" di Milano, coordinato dal Prof. Giancarlo Comi. Nella coorte arruolata, nei 186 pazienti con CIS (su 222 totali) che hanno sviluppato entro due anni SM conclamata, si sono rilevate concentrazioni sieriche di NfL significativamente più elevate rispetto ai pazienti che non hanno sviluppato SM (30.2 vs 9.7 pg/mL nel gruppo senza conversione; P<0.001). Il dato necessita ovviamente di una validazione esterna in studi prospettici. La mancanza di validazione è un problema comune dei biomarcatori di malattie complesse come la SM, come sottolineato tra l'altro in un'interessante review pubblicata su un recente numero di questa Rivista (Pontecorvo S, *et al.* Biomarcatori nella sclerosi multipla. SMILE 2018, 2 suppl – disponibile online nel sito della Rivista www. smilejournal.it).

Anche l'editoriale di commento alla ricerca italiana [Zetterberg H, et al. Serum neurofilament light and prediction of multiple sclerosis in clinically isolated syndrome. Neurology. 2019 Feb 12;92(7):313-314] segnala la necessità di validazione nel *real world*, oltre che di una standardizzazione dei metodi di misurazione e di un approfondimento su possibili fattori di confondimento, in particolare sugli incrementi età-correlati delle concentrazioni sieriche dei NfL e sulle loro fluttuazioni nelle varie fasi di malattia.

A tal proposito i ricercatori del "San Raffaele" segnalano altri significativi risultati del loro studio:

- a) nei pazienti con lesioni captanti gadolinio, le concentrazioni di NfL nel liquor correlano con quelle sieriche;
- b) le concentrazioni di NfL sono marcatamente più elevate nei pazienti con CIS che hanno manifestato una recente recidiva di malattia e hanno un elevato numero di lesioni T2 e gadolinio-captanti all'*imaging* di risonanza magnetica.

In definitiva, gli NfL sierici si confermano come potenziali biomarcatori di attività infiammatoria della malattia.





Damasceno A, Dias-Carneiro RPC, Moraes AS, Boldrini VO, Quintiliano RPS, da Silva VAPG, Farias AS, Brandão CO, Damasceno BP, Dos Santos LMB, Cendes F.

Clinical and MRI correlates of CSF neurofilament light chain levels in relapsing and progressive MS

Mult Scler Relat Disord. 2019 Feb 5;30:149-153. [Epub ahead of print].

Background A major aim in MS field has been the search for biomarkers that enable accurate

detection of neuronal damage. Besides MRI, recent studies have shown that neuroaxonal damage can also be tracked by neurofilament detection. Nevertheless, before widespread implementation, a better understanding of the principal contributors for this biomarker is of paramount importance. Therefore, we analyzed neurofilament light chain (NfL) in relapsing (RMS) and progressive MS (PMS), addressing which MRI and clinical variables

are better related to this biomarker.

Methods Forty-seven MS patients underwent MRI (3T) and cerebrospinal fluid (CSF) sampling. We

measured NfL concentrations using ELISA (UmanDiagnostics) and performed multivariable

regression analysis to assess the contribution of clinical and MRI metrics to NfL.

Results NfL correlated with previous clinical activity in RMS (p < 0.001). In RMS, NfL also

correlated with Gad+ and cortical lesion volumes. However, after multivariable analysis, only cortical lesions and relapses in previous 12 months remained in the final model (R2 = 0.610; p = 0.009 and p = 0.00008, respectively). In PMS, T1-hypointense lesion volume was the only predictor after multivariate analysis (R2 = 0.564; p = 0.012).

Conclusions CSF NfL levels are increased in RMS and associated with relapses and cortical lesions.

Although NfL levels were correlated with Gad+ lesion volume, this association did not persist in multivariable analysis after controlling for previous clinical activity. We encourage controlling for previous clinical activity when testing the association of NfL with MRI. In PMS, the major contributor to NfL was T1-hypointense lesion volume.

Sulle correlazioni tra concentrazioni di NfL nel liquor, *ima- ging* di risonanza magnetica (MRI) e parametri clinici ha indagato anche un interessante studio brasiliano.

I dati ottenuti da una coorte non ampia (47 pazienti) confermano, all'analisi multivariata in soggetti con SM-RR, l'associazione tra NfL, lesioni corticali e recidive nei 12 mesi precedenti (attività clinica), ma non tra NfL e lesioni gadolinio-positive.

Nei soggetti con SM progressiva l'unico predittore attendi-

bile appare il volume delle lesioni T1-ipointense all'MRI. In altri termini, sembrerebbe dubbia l'attendibilità degli NfL liquorali come indice di per sé di attività di malattia e la valutazione della loro concentrazione deve necessariamente essere correlata – a giudizio degli Autori – ai "tradizionali" parametri clinici. Di fatto appare ancora lunga la strada da compiere per una validazione/standardizzazione e implementazione nella pratica clinica dei neurofilamenti come biomarcatori prognostici.

AGGIORNATI PER RIMANERE INFORMATO

Corso FAD per Neurologi, Farmacisti e Infermieri

SCLEROSI MULTIPLA E GENITORIALITA



Nuove sfide per una pianificazione responsabile e per la gestione personalizzata della gravidanza

8 maggio - 8 novembre 2019

obiettivo formativo

conoscenza e approfondimento delle tematiche relative alla personalizzazione della gestione interdisciplinare della gravidanza nella sclerosi multipla

Modulo 1 | E. Capello (GE)

Sclerosi multipla, gravidanza e genitorialità tra passato e presente. Dalla proscrizione alla pianificazione familiare responsabile nell'era del trattamento

Modulo 2 I G. Mallucci (PV)

Il decorso della patologia nelle diverse fasi della gravidanza

Modulo 3 I R. Marziolo Resp. Scientifico (CT)

L'importanza del counseling di coppia alla diagnosi per una pianificazione familiare responsabile e scelte terapeutiche condivise

Modulo 4 I G. Maniscalco (NA)

La gestione della malattia in gravidanza: trattamenti sintomatici e possibilità di disease modifying therapy (DMT)

Modulo 5 I R. Totaro (AQ)

La gestione del parto nella donna con sclerosi multipla: problematiche ostetrico/anestesiologiche

Modulo 6 I D. Baroncini (Gallarate - VA)

Il post-partum nella donna con sclerosi multipla: allattamento e valutazioni terapeutiche

Per iscriversi ai corsi clicca sul seguente link www.mapyformazione.it/sm, compila e conferma la scheda di iscrizione. Entro 48 ore lavorative, riceverai una email di conferma dell'avvenuta iscrizione. Ai corsi sono stati attribuiti 9 crediti formativi per le categorie: Medico Chirurgo (Neurologo), Farmacista (ospedaliero, territoriale), Infermiere, Infermiere pediatrico

Segreteria Organizzativa



MediMay Communication Srl Via G. Antonelli, 47 00197 Roma e-mail: info@medimav.it

Provider



MAPY Consulenza & Servizi Sas

Viale G. Matteotti, 1 – 50121 Firenze e-mail: info@mapvformazione.it Tel. 055 2342566, Fax 055 4641420

Con il supporto non condizionante di



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MAVENCLAD® 10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 10 mg di cladribina.

Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa contiene 64 mg di sorbitolo.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compresse bianche, rotonde, biconvesse, del diametro di 8,5 mm, con impresso "C" su un lato e "10" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

MAVENCLAD è indicato per il trattamento di pazienti adulti con sclerosi multipla (SM) recidivante ad elevata attività, definita da caratteristiche cliniche o di diagnostica per immagini (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con MAVENCLAD deve essere iniziato e supervisionato da un medico esperto nel trattamento della SM.

Posologia

La dose raccomandata cumulativa di MAVENCLAD è di 3,5 mg/kg di peso corporeo in 2 anni, somministrata come 1 ciclo di trattamento da 1,75 mg/kg per anno. Ogni ciclo di trattamento consiste di 2 settimane di trattamento, una all'inizio del primo mese e una all'inizio del secondo mese dell'anno di trattamento corrispondente. Ogni settimana di trattamento consiste di 4 o 5 giorni in cui il paziente assume 10 mg o 20 mg (una o due compresse) come singola dose giornaliera, in base al peso corporeo.

Per informazioni dettagliate, vedere le Tabelle 1 e 2 riportate di seguito.
Dopo il completamento dei 2 cicli di trattamento, negli anni 3 e 4 non è necessario un ulteriore trattamento con cladribina (vedere paragrafo 5.1).
Una ripresa della terapia dopo l'anno 4 non è stata studiata.

Tabella 1

Dose di MAVENCLAD per settimana di trattamento in base al peso del paziente per ogni anno di trattamento

Intervallo di peso	Dose in mg (numero di compresse da 10 mg) per settimana di trattamento		
kg	Settimana 1	Settimana 2	
da 40 a < 50	40 mg (4 compresse)	40 mg (4 compresse)	
da 50 a < 60	50 mg (5 compresse)	50 mg (5 compresse)	
da 60 a < 70	60 mg (6 compresse)	60 mg (6 compresse)	
da 70 a < 80	70 mg (7 compresse)	70 mg (7 compresse)	
da 80 a < 90	80 mg (8 compresse)	70 mg (7 compresse)	
da 90 a < 100	90 mg (9 compresse)	80 mg (8 compresse)	
da 100 a < 110	100 mg (10 compresse)	90 mg (9 compresse)	
110 e oltre	100 mg (10 compresse)	100 mg (10 compresse)	
da 100 a < 110	(9 compresse) 100 mg (10 compresse) 100 mg	(8 compresse) 90 mg (9 compresse) 100 mg	

Criteri per l'inizio e la prosecuzione della terapia

La conta linfocitaria deve essere

- normale prima dell'inizio del trattamento con MAVENCLAD nell'anno 1,
- di almeno 800 cellule/mm³ prima dell'inizio del trattamento con MAVENCLAD nell'anno 2.

Se necessario, il ciclo di trattamento nell'anno 2 può essere rimandato per un massimo di 6 mesi per consentire il recupero dei linfociti. Se il recupero richiede più di 6 mesi, il paziente non deve più ricevere MAVENCLAD.

Distribuzione della dose

La distribuzione della dose totale nei 2 anni di trattamento è riportata nella Tabella 1. Per alcuni intervalli di peso il numero di compresse può variare da una settimana di trattamento all'altra. L'uso di cladribina orale nei pazienti di peso inferiore a 40 kg non è stato studiato. La Tabella 2 mostra lo schema di distribuzione del numero totale di compresse per settimana di trattamento nei singoli giorni. Si raccomanda di assumere la dose giornaliera di cladribina in ogni settimana di trattamento ad intervalli di 24 ore, ogni giorno approssimativamente alla stessa ora. Se una dose giornaliera consiste di due compresse, queste vanno assunte insieme come dose singola.

Tabella 2

MAVENCLAD compresse da 10 mg per giorno della settimana

Numero totale di compresse per settimana	Giorno 1	Giorno 2	Giorno 3	Giorno 4	Giorno 5
4	1	1	1	1	0
5	1	1	1	1	1
6	2	1	1	1	1
7	2	2	1	1	1
8	2	2	2	1	1
9	2	2	2	2	1
10	2	2	2	2	2

Una dose dimenticata deve essere assunta, se il paziente se ne ricorda, il giorno stesso in base allo schema di trattamento. Una dose dimenticata non deve essere assunta insieme alla successiva del giorno seguente. In tal caso il paziente deve assumere la dose dimenticata il giorno seguente e prolungare il numero di giorni della settimana di trattamento. Se il paziente dimentica due dosi consecutive, si applicano le stesse regole e la settimana di trattamento si prolunga di due giorni.

Uso concomitante di altri medicinali orali

Si raccomanda di somministrare qualsiasi altro medicinale orale ad un intervallo di almeno 3 ore dall'assunzione di MAVENCLAD nei pochi giorni di somministrazione della cladribina (vedere paragrafo 4.5).

Popolazioni particolari

Disfunzione renale

Non sono stati condotti studi specifici in pazienti con disfunzione renale. Nei pazienti con disfunzione renale lieve (clearance della creatinina compresa tra 60 e 89 mL/min), un aggiustamento della dose non è ritenuto necessario (vedere paragrafo 5.2). La sicurezza e l'efficacia nei pazienti con disfunzione renale moderata o grave non sono state stabilite. Pertanto, MAVENCLAD è controindicato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.3).

Disfunzione epatica

Non sono stati condotti studi in pazienti con disfunzione epatica. Benché l'importanza della funzione epatica per l'eliminazione della cladribina sia considerata trascurabile (vedere paragrafo 5.2), in assenza di dati, l'uso di MAVENCLAD non è raccomandato nei pazienti con disfunzione epatica moderata o grave (punteggio Child-Pugh > 6).

Anziani

Negli studi clinici condotti con cladribina orale nella SM non sono stati inclusi pazienti di età superiore a 65 anni; pertanto, non è noto se questi pazienti rispondano diversamente dai pazienti più giovani. Si raccomanda cautela quando MAVENCLAD è usato in pazienti anziani, considerata la frequenza potenzialmente maggiore di ridotta funzione epatica o renale, patologie concomitanti e altre terapie farmacologiche.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di MAVENCLAD nei pazienti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

MAVENCLAD è per uso orale. Le compresse devono essere assunte con acqua e deglutite senza masticare. Le compresse possono essere assunte indipendentemente dai pasti. Poiché le compresse non sono rivestite, devono essere deglutite immediatamente dopo essere state estratte dal blister e non devono essere lasciate esposte su una superficie o maneggiate per periodi di tempo superiori a quanto necessario per l'assunzione. Se una compressa è stata lasciata esposta su una superficie o se una compressa è stata estratta spezzata o frammentata dal blister, l'area interessata deve essere lavata con cura. Il paziente deve avere le mani asciutte per maneggiare le compresse e deve lavarle con cura dopo l'assunzione.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Infezione da virus dell'immunodeficienza umana (human immunodeficiency virus, HIV). Infezione cronica attiva (tubercolosi o epatite). Inizio del trattamento con cladribina in pazienti immunocompromessi, compresi i pazienti attualmente sottoposti a terapia immunosoppressiva o mielosoppressiva (vedere paragrafo 4.5). Neoplasia maligna attiva. Disfunzione renale moderata o grave (clearance della creatinina <60 mL/min) (vedere paragrafo 5.2). Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Monitoraggio ematologico

Il meccanismo d'azione della cladribina è strettamente correlato alla riduzione della conta linfocitaria. L'effetto sulla conta linfocitaria è dose-dipendente. Negli studi clinici sono anche state osservate riduzioni della conta dei neutrofili, della conta eritrocitaria, dell'ematocrito, dell'emoglobina o della conta piastrinica in confronto ai valori basali, benché abitualmente tali parametri rimangano nei limiti della norma. Si possono attendere reazioni avverse ematologiche additive nel caso la cladribina venga somministrata prima o in concomitanza con altre sostanze che alterano il profilo ematologico (vedere paragrafo 4.5).

La conta linfocitaria deve essere determinata

- · prima di iniziare MAVENCLAD nell'anno 1,
- · prima di iniziare MAVENCLAD nell'anno 2,
- 2 e 6 mesi dopo l'inizio del trattamento in ogni anno di trattamento. Se la conta linfocitaria è inferiore a 500 cellule/mm³, deve essere attivamente monitorata fino a che i valori non aumentino nuovamente.

Per i criteri di trattamento in base alla conta linfocitaria del paziente, vedere paragrafo 4.2 e sottoparagrafo "Infezioni" riportato di seguito.

Infezioni

La cladribina può ridurre le difese immunitarie e aumentare la probabilità di infezioni. Infezione da HIV, tubercolosi attiva e epatite attiva devono essere escluse prima di iniziare il trattamento con cladribina (vedere paragrafo 4.3). Infezioni latenti, comprese tubercolosi o epatite, possono essere attivate. Occorre quindi effettuare uno screening per le infezioni latenti, in particolare tubercolosi ed epatite B e C, prima di iniziare la terapia nell'anno 1 e nell'anno 2. L'inizio del trattamento con MAVENCLAD deve essere rimandato fino a che l'infezione non sia stata adequatamente trattata. L'inizio della somministrazione di cladribina va posticipato anche nei pazienti con infezione acuta fino a che l'infezione non sia completamente sotto controllo. Si raccomanda particolare attenzione nei pazienti che non sono mai stati esposti al virus della Varicella zoster. Nei pazienti negativi agli anticorpi si raccomanda la vaccinazione prima dell'inizio della terapia con cladribina. L'inizio del trattamento con MAVENCLAD deve essere rinviato di 4-6 settimane, in modo da raggiungere il pieno effetto della vaccinazione. L'incidenza di Herpes zoster è risultata maggiore nei pazienti trattati con cladribina. Se la conta linfocitaria scende sotto 200 cellule/mm³, va presa in considerazione una profilassi anti-Herpes secondo gli standard locali finché perdura la linfopenia di grado 4 (vedere paragrafo 4.8). I pazienti con conta linfocitaria inferiore a 500 cellule/mm³ devono essere attivamente monitorati riguardo a segni e sintomi suggestivi di infezioni, in particolare da Herpes zoster. In presenza di tali segni e sintomi deve essere iniziato un trattamento anti-infettivo come da indicazione clinica. L'interruzione o il rinvio del trattamento con MAVENCLAD deve essere preso in considerazione fino alla risoluzione appropriata dell'infezione. Sono stati segnalati casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva (LMP) in pazienti affetti da leucemia a cellule capellute trattati con cladribina parenterale con un diverso regime terapeutico. Nella banca dati degli studi clinici sulla cladribina nella SM (1.976 pazienti, 8.650 anni paziente) non è stato segnalato alcun caso di LMP. Tuttavia, prima di iniziare il trattamento con MAVENCLAD deve essere effettuata una risonanza magnetica per immagini (RMI) basale (in genere entro 3 mesi).

Neoplasie maligne

Negli studi clinici sono stati osservati più frequentemente eventi di neoplasie maligne nei pazienti trattati con cladribina rispetto ai pazienti che ricevevano placebo (vedere paragrafo 4.8). MAVENCLAD è controindicato nei pazienti con SM affetti da neoplasie maligne attive (vedere paragrafo 4.3). Nei pazienti con neoplasie maligne pregresse va effettuata una valutazione individuale del rapporto rischio-beneficio prima di iniziare il trattamento con MAVENCLAD. I pazienti trattati con MAVENCLAD devono essere avvisati di seguire le linee guida standard per lo screening oncologico.

Contraccezione

Prima di iniziare il trattamento, sia nell'anno 1 che nell'anno 2, le donne in età fertile e gli uomini che potrebbero generare un figlio devono essere informati in merito ai possibili rischi gravi per il feto e alla necessità di usare misure contraccettive efficaci (vedere paragrafo 4.6). Le donne in età fertile devono prevenire la gravidanza usando misure contraccettive efficaci durante il trattamento con cladribina e almeno nei 6 mesi successivi all'assunzione dell'ultima dose (vedere paragrafo 4.5). I pazienti di sesso maschile devono adottare misure precauzionali per evitare una gravidanza della loro partner durante il trattamento con cladribina e almeno nei 6 mesi successivi all'assunzione dell'ultima dose.

Trasfusioni di sangue

Nei pazienti che necessitano di trasfusioni di sangue si raccomanda l'irradiazione della componente ematica cellulare prima della trasfusione, per prevenire una reazione di rigetto (*graft-versus-host disease*) correlata alla trasfusione. Si raccomanda la consulenza di un ematologo.

Passaggio al e dal trattamento con cladribina

Nei pazienti precedentemente trattati con medicinali immunomodulanti o immunosoppressivi, si deve tener conto del meccanismo d'azione e della durata dell'effetto di questi medicinali prima di iniziare il trattamento con MAVENCLAD (vedere paragrafo 4.2). Un potenziale effetto additivo sul sistema immunitario va tenuto in considerazione anche quando medicinali di questo tipo vengono utilizzati dopo il trattamento con MAVENCLAD (vedere paragrafo 4.5). In caso di passaggio da un altro medicinale per la SM va effettuata una RMI al basale (vedere precedente sottoparagrafo "Infezioni").

Disfunzione epatica

Benché l'importanza della funzione epatica per l'eliminazione della cladribina sia considerata trascurabile (vedere paragrafo 5.2), in assenza di dati, l'uso di MAVENCLAD non è raccomandato nei pazienti con disfunzione epatica moderata o grave (punteggio Child-Pugh > 6) (vedere paragrafo 4.2).

Intolleranza al fruttosio

MAVENCLAD contiene sorbitolo. I pazienti con problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

MAVENCLAD contiene idrossipropilbetadex, che può essere disponibile per la formazione di complessi con altri medicinali e aumentare potenzialmente la biodisponibilità di tali prodotti (in particolare medicinali a bassa solubilità, vedere paragrafo 5.2). Si raccomanda quindi di somministrare qualsiasi altro medicinale orale a un intervallo di almeno 3 ore dall'assunzione di MAVENCLAD durante i pochi giorni di somministrazione della cladribina.

Medicinali immunosoppressivi

L'inizio del trattamento con cladribina è controindicato nei pazienti immunocompromessi, compresi i pazienti attualmente sottoposti a terapia immunosoppressiva o mielosoppressiva, ad esempio con metotrexato, ciclofosfamide, ciclosporina o azatioprina, o in caso di uso cronico di corticosteroidi, a causa del rischio di effetti additivi sul sistema immunitario (vedere paragrafo 4.3). Durante il trattamento con cladribina è consentita una terapia acuta di breve durata con corticosteroidi sistemici.

Altri medicinali modificanti la malattia

L'uso di MAVENCLAD con interferone beta determina un aumento del rischio di linfopenia. La sicurezza e l'efficacia di MAVENCLAD in combinazione con altri trattamenti in grado di modificare il decorso della SM non sono state stabilite. Il trattamento concomitante non è raccomandato.

Medicinali ematotossici

A causa della riduzione della conta linfocitaria indotta dalla cladribina, si possono verificare reazioni avverse ematologiche additive se la cladribina viene somministrata prima di o in maniera concomitante con altre sostanze che alterano il profilo ematologico (ad es. carbamazepina). In questi casi si raccomanda un attento monitoraggio dei parametri ematologici.

Vaccini vivi o vivi attenuati

Il trattamento con MAVENCLAD non deve essere iniziato nelle 4-6 settimane

successive a una vaccinazione con vaccini vivi o attenuati, a causa del rischio di infezione vaccinica attiva. Una vaccinazione con vaccini vivi o attenuati va evitata durante e dopo il trattamento con cladribina finché la conta leucocitaria non rientra nei limiti della norma.

Inibitori potenti delle molecole di trasporto ENT1, CNT3 e BCRP

A livello dell'assorbimento della cladribina, l'unica eventuale via di interazione di rilievo clinico sembra essere quella della proteina di resistenza del carcinoma mammario (*breast cancer resistance protein*, BCRP o ABCG2).

L'inibizione della BCRP nel tratto gastrointestinale può aumentare la biodisponibilità orale e l'esposizione sistemica della cladribina. Gli inibitori noti della BCRP, che possono modificare del 20% la farmacocinetica dei substrati della BCRP in vivo, comprendono eltrombopag. Gli studi in vitro indicano che la cladribina è un substrato della proteina di trasporto nucleosidica equilibrativa (equilibrative nucleoside transporter, ENT1) e della proteina di trasporto nucleosidica concentrativa (concentrative nucleoside transporter, CNT3). Di conseguenza, la biodisponibilità, la distribuzione intracellulare e l'eliminazione renale della cladribina possono teoricamente essere alterate dagli inibitori potenti delle molecole di trasporto ENT1 e CNT3 come dilazep, nifedipina, nimodipina, cilostazol, sulindac o reserpina. Tuttavia, è difficile prevedere gli effetti netti in termini di potenziali alterazioni dell'esposizione alla cladribina. Benché la rilevanza clinica di tali interazioni non sia nota, si raccomanda di evitare la somministrazione concomitante degli inibitori potenti di ENT1, CNT3 o BCRP durante i 4-5 giorni di somministrazione con cladribina. Qualora non fosse possibile evitare la co-somministrazione, si consideri l'impiego concomitante di medicinali alternativi con azione inibitoria delle molecole di trasporto ENT1, CNT3 o BCRP minima o assente. Se anche questo non fosse possibile, si raccomanda una riduzione della dose dei medicinali contenenti queste sostanze al minimo necessario, la loro somministrazione a distanza e un attento monitoraggio del paziente.

Induttori potenti dei trasportatori BCRP e P-gp

Gli effetti degli induttori potenti dei trasportatori di efflusso BCRP e P-glicoproteina (P-gp) sulla biodisponibilità e la disposizione della cladribina non sono stati formalmente valutati in studi dedicati. Una possibile riduzione dell'esposizione alla cladribina dovrebbe essere tenuta in considerazione in caso di co-somministrazione di induttori potenti dei trasportatori BCRP (ad es. corticosteroidi) o P-gp (ad es. rifampicina, iperico).

Contraccettivi ormonali

Attualmente non è noto se la cladribina possa ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali ad azione sistemica. Pertanto, le donne che usano contraccettivi ormonali ad azione sistemica devono aggiungere un metodo di barriera durante il trattamento con cladribina e almeno nelle 4 settimane successive all'assunzione dell'ultima dose di ogni anno di trattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Contraccezione negli uomini e nelle donne

Prima di iniziare il trattamento, sia nell'anno 1 che nell'anno 2, le donne in età fertile e gli uomini che potrebbero generare un figlio devono essere informati in merito ai possibili rischi gravi per il feto e alla necessità di usare misure contraccettive efficaci. Nelle donne in età fertile, una gravidanza deve essere esclusa prima dell'inizio del trattamento con MAVENCLAD nell'anno 1 e nell'anno 2, e prevenuta usando misure contraccettive efficaci durante il trattamento con cladribina e almeno nei 6 mesi successivi all'assunzione dell'ultima dose. Le donne che usano contraccettivi ormonali ad azione sistemica devono aggiungere un metodo di barriera durante il trattamento con cladribina e almeno nelle 4 settimane successive all'assunzione dell'ultima dose di ogni anno di trattamento (vedere paragrafo 4.5). Le donne che entrano in gravidanza durante la terapia con MAVENCLAD devono interrompere il trattamento. Poiché la cladribina interferisce con la sintesi del DNA, si potrebbero verificare effetti avversi sulla gametogenesi umana (vedere paragrafo 5.3). Pertanto, i pazienti di sesso maschile devono adottare misure precauzionali per evitare una gravidanza della loro partner durante il trattamento con cladribina e almeno nei 6 mesi successivi all'assunzione dell'ultima dose.

Gravidanza

Considerando l'effetto sull'essere umano di altre sostanze che inibiscono la sintesi del DNA, la cladribina potrebbe causare malformazioni congenite quando somministrata durante la gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). MAVENCLAD è controindicato in donne in gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Non è noto se la cladribina sia escreta nel latte materno. A causa delle potenziali reazioni avverse gravi che potrebbero verificarsi nei bambini allattati al seno, l'allattamento è controindicato durante il trattamento con MAVENCLAD e per

1 settimana dopo l'ultima dose (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Nel topo non sono stati osservati effetti sulla fertilità o sulla funzione riproduttiva della prole. Tuttavia, sono stati osservati effetti sui testicoli nel topo e nella scimmia (vedere paragrafo 5.3). Poiché la cladribina interferisce con la sintesi del DNA, si potrebbero verificare effetti avversi sulla gametogenesi umana. Pertanto, i pazienti di sesso maschile devono adottare misure precauzionali per evitare una gravidanza della loro partner durante il trattamento con cladribina e almeno nei 6 mesi successivi all'assunzione dell'ultima dose (vedere sopra).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

MAVENCLAD non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse di maggiore rilievo clinico segnalate nei pazienti con SM che, durante gli studi clinici, hanno ricevuto cladribina alla dose raccomandata cumulativa di 3,5 mg/kg in due anni, sono state linfopenia e Herpes zoster. L'incidenza dell'Herpes zoster è stata maggiore nel periodo con linfopenia di grado 3 o 4 (da < 500 a 200 cellule/mm³ o < 200 cellule/mm³) in confronto alle fasi senza linfopenia di grado 3 o 4 (vedere paragrafo 4.4).

Elenco delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate nell'elenco seguente derivano dai dati aggregati degli studi clinici sulla SM, nei quali la cladribina orale è stata usata in monoterapia a una dose cumulativa di 3,5 mg/kg in due anni. L'insieme dei dati sulla sicurezza derivanti da questi studi sono relativi a 923 pazienti. Le seguenti definizioni si riferiscono alla classificazione della frequenza utilizzata da qui in avanti:

Molto comune (≥ 1/10) Comune (≥ 1/100, < 1/10) Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100) Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000) Molto raro (< 1/10.000)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Infezioni ed infestazioni

Comune: Herpes orale, Herpes zoster dermatomerico. **Molto raro:** Tubercolosi (vedere paragrafo 4.4).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune: eruzione cutanea, alopecia.

Molto comune: linfopenia.

Comune: riduzione della conta dei neutrofili.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Linfopenio

Negli studi clinici, il 20-25% dei pazienti trattati con una dose cumulativa di cladribina di 3,5 mg/kg in 2 anni in monoterapia ha sviluppato una linfopenia transitoria di grado 3 o 4. Una linfopenia di grado 4 è stata osservata in meno dell'1% dei pazienti. La percentuale maggiore di pazienti con linfopenia di grado 3 o 4 è stata osservata in entrambi gli anni 2 mesi dopo la prima dose di cladribina (4,0% e 11,3% dei pazienti con linfopenia di grado 3 rispettivamente nell'anno 1 e nell'anno 2,0% e 0,4% di pazienti con linfopenia di grado 4 rispettivamente nell'anno 1e nell'anno 2). E atteso che, nella maggior parte dei pazienti, la conta linfocitaria ritorni a valori normali o a una linfopenia di grado 1 entro 9 mesi. Per ridurre il rischio di linfopenia severa, la conta linfocitaria deve essere determinata prima, durante e dopo il trattamento con cladribina (vedere paragrafo 4.4) e devono essere seguiti criteri rigorosi per l'inizio e la prosecuzione del trattamento con cladribina (vedere paragrafo 4.2).

Neoplasie maliane

Negli studi clinici e nel follow-up a lungo termine dei pazienti trattati con una dose cumulativa di 3,5 mg/kg di cladribina orale, eventi di neoplasie maligne sono stati osservati più frequentemente nei pazienti trattati con cladribina (10 eventi in 3.414 anni-paziente [0,29 eventi per 100 anni-paziente]) rispetto ai pazienti che ricevevano un placebo (3 eventi in 2.022 anni-paziente [0,15 eventi per 100 anni-paziente]) (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale.

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web:

http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa

4.9 Sovradosaggio

Vi è un'esperienza limitata con il sovradosaggio di cladribina orale. È noto che la linfopenia è dose-dipendente (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Nei pazienti che sono stati esposti a un sovradosaggio di cladribina si raccomanda un monitoraggio particolarmente stretto dei parametri ematologici. Non è noto alcun antidoto specifico per il sovradosaggio di cladribina. Il trattamento consiste in una attenta osservazione del paziente e nelle misure di supporto adeguate. Può essere necessario prendere in considerazione l'interruzione del trattamento con MAVENCLAD. A causa della rapida e ampia distribuzione intracellulare e tissutale, è improbabile che l'emodialisi consenta di eliminare la cladribina in misura significativa.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori selettivi, codice ATC: L04AA40

Meccanismo d'azione

La cladribina è un analogo nucleosidico della deossiadenosina. Una sostituzione del cloro nell'anello purinico protegge la cladribina dalla degradazione da parte dell'adenosina deaminasi e aumenta così il tempo di permanenza intracellulare del profarmaco cladribina. La successiva fosforilazione della cladribina alla forma trifosfato attiva, 2-clorodeossiadenosina trifosfato (Cd-ATP), è particolarmente efficace nei linfociti, a causa dei livelli costitutivamente elevati di deossicitidina chinasi (DCK) e ai livelli relativamente bassi di 5'-nucleotidasi (5'-NTasi). Un rapporto DCK/5'-NTasi elevato favorisce l'accumulo di Cd-ATP e rende i linfociti particolarmente suscettibili alla morte cellulare. A causa di un rapporto DCK/5'-NTasi più basso, altre cellule di origine midollare sono meno interessate dei linfociti. DCK è l'enzima limitante la velocità di conversione del profarmaco cladribina nella forma trifosfato attiva, con consequente deplezione selettiva delle cellule T e B in divisione e non. Il meccanismo d'azione principale del Cd-ATP che induce apoptosi ha effetti diretti e indiretti sulla sintesi del DNA e sulla funzione mitocondriale. Nelle cellule in divisione, il Cd-ATP interferisce con la sintesi del DNA tramite l'inibizione della ribonucleotide reduttasi e compete con la deossiadenosina trifosfato per l'incorporazione nel DNA da parte delle DNA polimerasi. Nelle cellule in fase di riposo, la cladribina induce rotture del DNA a singola elica, consumo rapido di nicotinammide adenina dinucleotide, deplezione di ATP e morte cellulare. Vi è evidenza che la cladribina possa indurre anche apoptosi diretta dipendente e indipendente dalla caspasi tramite il rilascio di citocromo-c e fattori di induzione dell'apoptosi nel citosol delle cellule non in divisione. La patogenesi della SM è costituita da una serie complessa di eventi, nella quale cellule immunitarie di diverso tipo, incluse le cellule T e B autoreattive, svolgono un ruolo fondamentale. Il meccanismo attraverso il quale la cladribina esercita i suoi effetti terapeutici nella SM non è chiarito del tutto, ma si ritiene che l'effetto principale sui linfociti B e Tinterrompa la cascata di eventi immunitari alla base della malattia. Variazioni dei livelli di espressione di DCK e 5'-NTasi tra sottotipi di cellule immunitarie potrebbero spiegare le differenze di sensibilità delle cellule immunitarie alla cladribina. A causa di questi livelli di espressione, le cellule del sistema immunitario innato sono meno colpite delle cellule del sistema immunitario acquisito.

Effetti farmacodinamici

È stato dimostrato che la cladribina esercita un effetto a lungo termine attraverso l'azione su un target preferenziale rappresentato dai linfociti e dai processi autoimmuni coinvolti nella fisiopatologia della SM. Nei vari studi, la percentuale maggiore di pazienti con linfopenia di grado 3 o 4 (da <500 a 200 cellule/mm³ o <200 cellule/mm³) è stata osservata 2 mesi dopo la prima dose di cladribina di ciascun anno, il che indica la presenza di un divario temporale tra le concentrazioni plasmatiche di cladribina e il massimo effetto ematologico. Nei vari studi clinici, i dati relativi alla dose cumulativa proposta di 3,5 mg/kg di peso corporeo mostrano un miglioramento graduale della conta linfocitaria mediana verso l'intervallo dei valori normali alla settimana 84 dalla prima dose di cladribina (approssimativamente 30 settimane dopo l'ultima dose di cladribina). Le conte linfocitarie di più del 75% dei pazienti sono ritornate nell'intervallo dei valori normali entro la settimana 144 dalla prima dose di cladribina (approssimativamente 90 settimane dopo l'ultima dose di cladribina). Il trattamento con cladribina orale determina una rapida riduzione delle cellule T CD4+ e CD8+ circolanti. Le cellule T CD8+ presentano una riduzione meno marcata e un recupero più rapido rispetto alle cellule T CD4+, con conseguente riduzione temporanea del rapporto CD4/CD8. La cladribina riduce le cellule B CD19+ e le cellule natural killer CD16+/CD56+, che a loro volta presentano un recupero più rapido delle cellule T CD4+.

Efficacia e sicurezza clinica

SM recidivante-remittente

L'efficacia e la sicurezza clinica di cladribina orale sono state valutate in uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (CLARITY) in 1.326 pazienti con SM recidivante-remittente. L'obiettivo dello studio è stata la valutazione dell'efficacia della cladribina rispetto al placebo nel ridurre il tasso annualizzato di recidiva (*annualised relapse rate,* ARR) (endpoint primario), nel rallentare la progressione della disabilità e nel ridurre le lesioni attive misurate tramite RMI. I pazienti hanno ricevuto placebo (n=437) o cladribina alla dose cumulativa di 3,5 mg/kg (n=433) o 5,25 mg/kg di peso corporeo (n=456) durante le 96 settimane di studio (2 anni) suddivisa in due cicli di trattamento. I pazienti randomizzati alla dose cumulativa di 3,5 mg/ ka hanno ricevuto un primo ciclo di trattamento alle settimane 1 e 5 del primo anno e un secondo ciclo di trattamento alle settimane 1 e 5 del secondo anno. I pazienti randomizzati alla dose cumulativa di 5,25 mg/kg hanno ricevuto trattamenti aggiuntivi alle settimane 9 e 13 del primo anno. La maggior parte dei pazienti del gruppo placebo (87,0%) e dei gruppi di trattamento con cladribina 3,5 mg/kg (91,9%) e 5,25 mg/kg (89,0%) hanno completato le 96 settimane dello studio. I pazienti dovevano aver presentato almeno 1 recidiva nei 12 mesi precedenti. Considerando l'intera popolazione dello studio, l'età mediana è stata di 39 anni (range da 18 a 65 anni) e il rapporto tra donne e uomini è stato approssimativamente di 2:1. La durata media della SM prima dell'arruolamento nello studio è stata di 8,7 anni e la disabilità neurologica mediana al basale misurata con la scala EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) di Kurtzke è stata 3,0 (range da 0 a 6,0) in tutti i gruppi di trattamento. Oltre due terzi dei pazienti dello studio non erano stati precedentemente trattati per la SM con medicinali in grado di modificare il decorso della malattia (disease-modifying drugs, DMD). Gli altri pazienti erano stati trattati in precedenza con interferone beta-1a, interferone beta-1b, glatiramer acetato o natalizumab. Rispetto ai pazienti che hanno ricevuto placebo, i pazienti con SM recidivanteremittente che hanno ricevuto cladribina 3,5 mg/kg hanno presentato miglioramenti statisticamente significativi nel tasso annualizzato di recidiva, nella percentuale di pazienti liberi da recidiva durante le 96 settimane, nella percentuale di pazienti liberi da disabilità confermata durante le 96 settimane e nel tempo alla progressione dell'EDSS confermato a 3 mesi (vedere Tabella 3).

Tabella 3

Esiti clinici nello studio CLARITY (96 settimane)

Pour est est	Placebo (n = 437)	Cladribina, dose cumulativa		
Parametro		3,5 mg/kg (n=433)	5,25 mg/kg (n=456)	
Tasso annualizzato di recidiva (IC 95%)	0,33 (0,29; 0,38)	0,14* (0,12; 0,17)	0,15* (0,12; 0,17)	
Riduzione relativa (cladribina vs. placebo)		57,6%	54,5%	
Percentuale di pazienti liberi da recidiva durante le 96 settimane	60,9%	79,7%	78,9%	
Tempo alla progressione dell'EDSS a 3 mesi, 10° percentile (mesi)	10,8	13,6	13,6	
Hazard ratio (IC 95%)		0,67* (0,48; 0,93)	0,69* (0,49; 0,96)	

Inoltre, il gruppo di trattamento con cladribina 3,5 mg/kg è risultato superiore al placebo in maniera statisticamente significativa riguardo al numero e alla riduzione relativa delle lesioni Gd+ in T1, alle lesioni attive in T2 e alle lesioni uniche combinate, come dimostrato dalla RMI cerebrale per l'intero periodo di studio di 96 settimane. Nei pazienti trattati con cladribina è stata osservata una riduzione relativa dell'86% del numero medio di lesioni Gd+ in T1 (il numero medio aggiustato per i gruppi cladribina 3,5 mg/kg e placebo è stato, rispettivamente, 0,12 e 0,91), una riduzione relativa del 73% del numero medio di lesioni attive in T2 (il numero medio aggiustato per i gruppi cladribina 3,5 mg/kg e placebo è stato, rispettivamente, 0,38 e 1,43) e una riduzione relativa del 74% del numero medio di lesioni uniche combinate per paziente per scansione (il numero medio aggiustato per i gruppi cladribina 3,5 mg/kg e placebo è stato, rispettivamente, 0,43 e 1,72) (p<0,001 in tutte e 3 le misure di outcome di RMI) rispetto al gruppo trattato con placebo. L'analisi post-hoc del tempo alla progressione alla scala EDSS confermata a 6 mesi ha evidenziato una riduzione del 47% del rischio di progressione della disabilità nel gruppo cladribina 3,5 mg/kg rispetto al placebo (hazard ratio = 0,53; IC 95% [0,36; 0,79], p< 0,05); nel gruppo placebo, il 10° percentile è stato raggiunto a 245 giorni e non è stato raggiunto affatto nel periodo dello studio nel gruppo cladribina 3,5 mg/kg. Come mostrato nella Tabella 3 precedente, dosi cumulative più alte non hanno portato ad alcun beneficio aggiuntivo clinicamente significativo, ma sono state associate a una maggiore incidenza di linfopenia di grado ≥3 (44,9% nel gruppo con 5,25 mg/kg vs. 25,6% nel gruppo con 3,5 mg/kg). I pazienti che avevano completato lo studio CLARITY potevano essere arruolati nello studio CLARITY Extension. In questo studio di estensione, 806 pazienti hanno ricevuto placebo o una dose cumulativa di cladribina di 3,5 mg/kg (in un regime simile a quello usato nel CLARITY) nelle 96 settimane di studio. L'obiettivo primario di questo studio è stata la sicurezza, mentre gli endpoint di efficacia erano esplorativi. La magnitudine dell'effetto di riduzione della frequenza delle recidive e di rallentamento della progressione della disabilità nei pazienti che ricevevano la dose di 3,5 mg/kg in 2 anni è stata mantenuta negli anni 3 e 4 (vedere paragrafo 4.2).

Efficacia nei pazienti con elevata attività di malattia

Le analisi di efficacia post-hoc per sottogruppi sono state condotte nei pazienti con elevata attività di malattia trattati con cladribina orale alla dose cumulativa raccomandata di 3,5 mg/kg.

Questi includevano

- pazienti con 1 recidiva nell'anno precedente e almeno 1 lesione Gd+ in T1 o 9 o più lesioni in T2 durante la terapia con altri DMD,
- pazienti con 2 o più recidive nell'anno precedente, in trattamento con DMD o meno.

Nelle analisi dei dati CLARITY è stato osservato un effetto coerente del trattamento sulle recidive, con un tasso annualizzato di recidiva compreso tra 0,16 e 0,18 nei gruppi cladribina e tra 0,47 e 0,50 nel gruppo placebo (p<0,0001). Rispetto alla popolazione totale, un maggior effetto è stato osservato nel tempo alla disabilità sostenuta a 6 mesi, per cui, in particolare, la cladribina ha ridotto il rischio di progressione della disabilità dell'82% (hazard ratio=0,18; IC 95% [0,07; 0,47]). Per il placebo, il 10° percentile per la progressione della disabilità è stato raggiunto tra 16 e 23 settimane, mentre per i gruppi cladribina non è stato raggiunto nell'intero periodo di studio.

SM secondaria progressiva con recidive

Uno studio di supporto condotto su pazienti trattati con cladribina come terapia aggiuntiva a interferone beta versus placebo + interferone beta includeva anche un numero limitato di pazienti con SM secondaria progressiva (26 pazienti). Per questi pazienti, il trattamento con cladribina 3,5 mg/kg ha portarto a una riduzione del tasso annualizzato di recidiva rispetto al placebo (0,03 *versus* 0,30, *risk ratia*. 0,11, p <0,05). Non è stata osservata differenza in termini di tasso annualizzato di recidiva tra i pazienti con SM recidivanteremittente e i pazienti con SM secondaria progressiva con recidive. Non si è potuto dimostrare un effetto sulla progressione della disabilità per entrambi i sottogruppi. I pazienti con SM secondaria progressiva sono stati esclusi dallo studio CLARITY. Tuttavia, un'analisi post-hoc su una coorte mista che includeva i pazienti dello studio CLARITY e dello studio ONWARD, definita mediante un punteggio EDSS al basale ≥3,5 come indicatore per la SM secondaria progressiva, ha dimostrato una riduzione simile nel tasso annualizzato di recidiva rispetto ai pazienti con punteggio EDSS inferiore a 3.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con MAVENCLAD in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per la sclerosi multipla (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La cladribina è un profarmaco che deve essere fosforilato in sede intracellulare per diventare biologicamente attivo. La farmacocinetica della cladribina è stata studiata dopo somministrazione orale ed endovenosa in pazienti con SM e pazienti con patologie maligne, e in sistemi *in vitro*.

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, la cladribina viene assorbita rapidamente. La somministrazione di cladribina 10 mg determina una $\rm C_{max}$ media di cladribina compresa tra 22 e 29 ng/mL e una AUC media corrispondente compresa tra 80 e 101 ng·h/mL (medie aritmetiche da diversi studi). Quando la cladribina orale è stata somministrata a digiuno, la $\rm T_{max}$ mediana è stata di 0,5 h (range tra 0,5 e 1,5 h). Quando somministrata con un pasto ricco di lipidi, l'assorbimento della cladribina è stato ritardato ($\rm T_{max}$ mediana 1,5 h, range tra 1 e 3 h) e la $\rm C_{max}$ è stata ridotta del 29% (in base alla media geometrica), mentre l'AUC è rimasta invariata. La biodisponibilità di cladribina orale 10 mg è stata del 40% circa.

Distribuzione

Il volume di distribuzione è ampio e indica un'estesa distribuzione tissutale e un ampio assorbimento intracellulare. Gli studi hanno evidenziato che il volume medio di distribuzione della cladribina era compreso in un range tra 480 e 490 L. La cladribina è legata per il 20% alle proteine plasmatiche, indipendentemente dalla sua concentrazione plasmatica. La distribuzione della cladribina attraverso le membrane biologiche è facilitata da varie proteine di trasporto, tra cui ENT1, CNT3 e BCRP. Gli studi *in vitro* indicano che l'efflusso della cladribina è solo minimamente correlato alla P-gp. Non si prevedono interazioni clinicamente significative con gli inibitori della P-gp. Le potenziali conseguenze dell'induzione della P-gp sulla biodisponibilità della cladribina non sono state formalmente studiate in studi dedicati. Gli studi in vitro hanno evidenziato una captazione trascurabile della cladribina mediata dai trasportatori negli epatociti umani. La cladribina è in grado di attraversare la barriera ematoencefalica. Uno studio limitato in pazienti oncologici ha mostrato un rapporto della concentrazione liquido cerebrospinale/plasma pari a circa 0,25. La cladribina e/o i suoi metaboliti fosforilati si accumulano e sono trattenuti in misura notevole nei linfociti umani. *In vitro*, il rapporto tra accumulo intra- ed extracellulare varia da 30 a 40 già 1 ora dopo l'esposizione alla cladribina.

Biotrasformazione

Il metabolismo della cladribina è stato studiato nei pazienti con SM dopo la somministrazione di una singola compressa da 10 mg e di una singola dose endovenosa da 3 mg. Dopo somministrazione sia orale sia endovenosa, il composto originario cladribina è risultato il componente principale nel plasma e nelle urine. Il metabolita 2-cloroadenina è risultato un metabolita minore sia nel plasma sia nelle urine, rappresentando, per esempio, solo ≤3% dell'esposizione plasmatica del farmaco originario dopo somministrazione orale. Altri metaboliti sono stati reperiti solo in tracce nel plasma e nelle urine. Nei sistemi epatici *in vitro* è stato osservato un metabolismo trascurabile della cladribina (almeno il 90% della cladribina è rimasto immodificato). La cladribina non è un substrato rilevante del sistema dei citocromi P450 e non mostra un potenziale significativo di agire da inibitore degli enzimi CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4. Non è atteso che l'inibizione di questi enzimi o il polimorfismo genetico (ad es. CYP2D6, CYP2C9 o CYP2C19) abbiano effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica o sull'esposizione alla cladribina. La cladribina non ha alcun effetto induttivo clinicamente significativo sugli enzimi CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4. Una volta entrata nelle cellule target, la cladribina è fosforilata a cladribina monofosfato (Cd-AMP) dalla DCK (e anche dalla deossiguanosina chinasi nei mitocondri). Cd-AMP viene ulteriormente fosforilata a cladribina difosfato (Cd-ADP) e cladribina trifosfato (Cd-ATP). La defosforilazione e disattivazione della Cd-AMP è catalizzata dalla 5'-NTasi citoplasmatica. In uno studio riguardante la farmacocinetica intracellulare di Cd-AMP e Cd-ATP in pazienti con leucemia mieloide cronica, i livelli di Cd-ATP sono stati approssimativamente la metà dei livelli di Cd-AMP.

L'emivita intracellulare di Cd-AMP è stata di 15 h. L'emivita intracellulare di Cd-ATP è stata di 10 h.

Eliminazione

In base ai dati aggregati di farmacocinetica derivanti dalla popolazione dei vari studi, i valori mediani di eliminazione sono stati di 22,2 L/h per la clearance renale e 23,4 L/h per la clearance non renale. La clearance renale superava il tasso di filtrazione glomerulare, il che indica una secrezione renale tubulare attiva della cladribina. La parte non renale dell'eliminazione della cladribina (approssimativamente 50%) consiste in un metabolismo epatico trascurabile e in una distribuzione e intrappolamento intracellulari ampi della cladribina attiva (Cd-ATP) nel compartimento intracellulare (cioè nei linfociti), con successiva eliminazione del Cd-ATP intracellulare secondo il ciclo vitale e le vie di eliminazione di queste cellule. L'emivita terminale stimata per un paziente tipo derivato dall'analisi farmacocinetica di popolazione è di circa 1 giorno. Tuttavia, non ne deriva un accumulo del farmaco dopo somministrazione

una volta al giorno, perché questa emivita riguarda solo una piccola parte dell'AUC.

Dipendenza da dose e tempo

C_{max} e AUC sono aumentate in modo proporzionale alla dose dopo somministrazione orale di cladribina in un intervallo di dose compreso tra 3 e 20 mg; ciò indica che l'assorbimento non è influenzato da processi velocità- o capacità-limitati (*rate- or capacity-limited processes*) fino a una dose orale di 20 mg. Dopo somministrazione ripetuta non è stato osservato alcun accumulo significativo della concentrazione di cladribina nel plasma. Non vi sono indizi di una possibile variazione tempo-dipendente della farmacocinetica della cladribina dopo somministrazione ripetuta.

Popolazioni particolari

Non sono stati condotti studi per valutare la farmacocinetica della cladribina in pazienti anziani o pediatrici con SM o in soggetti con disfunzione renale o epatica. Un'analisi cinetica di popolazione non ha mostrato alcun effetto dell'età (intervallo compreso tra 18 e 65 anni) o del sesso sulla farmacocinetica della cladribina.

Disfunzione renale

La clearance renale della cladribina è risultata dipendente dalla clearance della creatinina. Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione comprendente pazienti con funzionalità renale normale e con disfunzione renale lieve, si ritiene che la clearance totale nei pazienti con disfunzione renale lieve (CLcr=60 mL/min) si riduca moderatamente, determinando un aumento dell'esposizione del 25%.

Disfunzione epatica

Il ruolo della funzionalità epatica per l'eliminazione della cladribina è considerato trascurabile.

Interazioni farmacocinetiche

Uno studio di interazione farmacologica in pazienti con SM ha mostrato che la biodisponibilità della cladribina orale 10 mg non è stata alterata in caso di somministrazione concomitante con pantoprazolo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le analisi non cliniche di sicurezza farmacologica e tossicologica su cladribina in modelli animali, rilevanti per la valutazione della sicurezza della cladribina non hanno prodotto risultati significativi diversi da quelli previsti sulla base del meccanismo farmacologico della cladribina. Gli organi bersaglio primari identificati negli studi di tossicologia a dose ripetuta somministrata per via parenterale (endovenosa o sottocutanea) di durata massima pari a 1 anno e condotti su topi e scimmie erano rappresentati dal sistema linfoideo e ematopoietico. Altri organi bersaglio dopo una somministrazione di durata maggiore (14 cicli) di cladribina in scimmie per via sottocutanea sono stati i reni (cariomegalia dell'epitelio tubulare renale), le ghiandole surrenali (atrofia della corteccia e riduzione della vacuolazione), il tratto gastrointestinale (atrofia della mucosa) e i testicoli. Effetti sui reni sono stati anche osservati nei topi.

Mutagenicità

La cladribina viene incorporata nei filamenti di DNA e ne inibisce la sintesi e la riparazione. La cladribina non ha indotto mutazione genica in batteri o cellule di mammifero, ma si è dimostrata clastogenica e ha determinato danni cromosomici in cellule di mammifero *in vitro* a una concentrazione 17 volte superiore alla C clinica attesa. Nei topi, la clastogenicità *in vivo* è stata rilevata a una dose di 10 mg/kg, che è stata la dose più bassa testata.

Cancerogenicità

Il potenziale cancerogeno della cladribina è stato valutato in uno studio a lungo termine di 22 mesi con somministrazione sottocutanea nel topo e in uno studio a breve termine di 26 settimane per via orale in topi transgenici.

- Nello studio di cancerogenesi a lungo termine nel topo, la dose massima utilizzata è stata di 10 mg/kg, che si è dimostrata genotossica nel test del micronucleo nel topo (equivalente a circa 16 volte l'esposizione attesa nell'uomo nell'AUC in pazienti che assumono la dose massima giornaliera di 20 mg di cladribina). Nel topo non è stato osservato alcun aumento dell'incidenza di malattie linfoproliferative o tumori di altro tipo (a parte i tumori della ghiandola di Harder, prevalentemente adenomi). I tumori della ghiandola di Harder non sono considerati di rilievo clinico, in quanto nell'uomo non sono presenti strutture anatomiche paragonabili.
- Nello studio di cancerogenesi a breve termine in topi Tg rasH2 non è stato osservato alcun aumento associato alla cladribina dell'incidenza di malattie linfoproliferative o tumori di altro tipo a tutte le dosi studiate fino a 30 mg/kg al giorno (equivalente a circa 25 volte l'esposizione attesa nell'uomo nell'AUC in pazienti che assumono la dose massima giornaliera di 20 mg di cladribina).

La cladribina è stata valutata anche in uno studio di 1 anno nella scimmia per via sottocutanea. In questo studio non è stato osservato alcun aumento dell'incidenza di malattie linfoproliferative e non sono stati riscontrati tumori. Benché la cladribina possa avere un potenziale genotossico, i dati a lungo termine nel topo e nella scimmia non hanno fornito alcuna evidenza di un aumento rilevante del rischio cancerogeno nell'uomo.

Tossicità della riproduzione

Mentre non sono stati osservati effetti sulla fertilità femminile, sulla funzione riproduttiva e sulle condizioni generali della prole, la cladribina si è dimostrata embrioletale se somministrata a topi in gravidanza e teratogena nel topo (anche dopo trattamento dei soli maschi) e nel coniglio. Gli effetti embrioletali e teratogeni osservati sono coerenti con il meccanismo farmacologico della cladribina. In uno studio di fertilità su topi maschi sono state osservate malformazioni fetali con agenesia di parti dell'appendice/delle appendici distali dell'omero e/o del femore. L'incidenza di feti colpiti in questo studio è stata compresa nell'intervallo di incidenza spontanea di amelia e focomelia in questo ceppo di topi. Tuttavia, considerata la genotossicità della cladribina, non possono essere esclusi effetti mediati dai maschi in termini di potenziali alterazioni genetiche degli spermatozoi in fase di differenziazione. La cladribina non ha alterato la fertilità dei topi maschi, ma sono stati osservati effetti sul testicolo: peso testicolare ridotto e aumento degli spermatozoi non mobili. Anche nella scimmia sono state osservate degenerazione testicolare e riduzione reversibile degli spermatozoi con motilità progressiva rapida. All'esame istologico è stata osservata degenerazione testicolare soltanto in una scimmia maschio in uno studio di tossicità della durata di 1 anno con somministrazione sottocutanea.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Idrossipropilbetadex (2-idrossipropil-ß-ciclodestrina) Sorbitolo

Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in poliammide orientata (OPA)/alluminio (AI)/polivinil cloruro (PVC) - con alluminio (AI) sigillato in un astuccio di cartone e fissato a una scatola esterna a prova di bambino. Confezioni da 1, 4, 5, 6, 7 o 8 compresse. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Europe B.V. Gustav Mahlerplein 102 1082 MA Amsterdam Paesi Bassi

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1212/001 EU/1/17/1212/002 EU/1/17/1212/003 EU/1/17/1212/004 EU/1/17/1212/005 EU/1/17/1212/006

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 agosto 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

07/2018

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, http://www.ema.europa.eu

MAVENCLAD 10 mg

Classe A RNRL - PT - PHT

1 compressa - Prezzo al pubblico € 3.508,75

4 compresse - Prezzo al pubblico € 14.035,00

6 compresse - Prezzo al pubblico € 21.052,50



Il Servizio è attivo dal lunedì al venerdì dalle 08:00 alle 18:00 Esclusivamente per assistenza tecnica





Servizi, informazioni utili e consigli pratici per **sostenere** il paziente con Sclerosi Multipla. **Ogni giorno, con un click.**





Efficacia Clinica

sostenuta per almeno 4 anni con un massimo di 20 giorni di trattamento per via orale nei primi 2 anni^{1,2}

MAVENCLAD® è efficace nei pazienti con elevata attività di malattia³









- Pazienti no-responders alla terapia con altri DMD.
- Pazienti con 2 o più recidive nell'anno precedente, in trattamento con DMD o meno.

MAYENCIAD® Riossunto delle Caratteristiche del Prodotto
Giovannoni G et al. Sofety and efficacy of cladribine tublets in patients with relapsing-remitting multiple
claratis. Results from the randomizard actession into id the CLARITY study. Mult Scler 2017.
Giovannoni G et al. Efficacy of cladribine tublets in high disease activity subgroups of patients with relapsing multiple se
p sont he canalysis of the CLARITY study. Mult Scler 2018. doi:10.1177/13324385189771875. [Epub ahead of print].

MAVENCLAD 10 mg

Classe A RNRL - PT - PHT 1 compressa - Prezzo al pubblico € 3.508,75

4 compresse - Prezzo al pubblico € 14.035,00

6 compresse - Prezzo al pubblico € 21.052,50



