

S m ILE

Sclerosi Multipla
Informazione Letteratura Evidenze

TRIMESTRALE DI
INFORMAZIONE SULLA
SCLEROSI MULTIPLA

ANNO 4 **2**
N. 2 - 2020



Cladribina: dati dalle prime esperienze cliniche nei Centri italiani

Laura Cacciaguerra

36

Algoritmi terapeutici nella sclerosi multipla

Lucia Abate

40

 **Intervista a...** Dott.ssa **Elisabetta Ferraro**

*Responsabile Centro SM Divisione di Neurologia
Presidio Ospedaliero San Filippo Neri, Roma*

44

**La sicurezza nella sclerosi multipla:
il ruolo della farmacovigilanza**

Ornella Moreggia

47

La via ottica nella sclerosi multipla pediatrica

Monica Margoni

50

**La narrazione autobiografica che cura:
implicazioni della narrazione del Sé nella malattia**

Annalisa Lattuada

56

 **RASSEGNA
BIBLIOGRAFICA** *a cura della Redazione*

59



SITO WEB

Informazioni, materiali, esperienze e consigli utili a supporto della terapia e della qualità di vita.



TEAM

Infermieri qualificati disponibili 6 giorni a settimana al Numero Verde 800 44 44 22 (lun-sab; 8.00-20.00).



APP

Personalizzabile in base al regime di trattamento di ogni paziente, con promemoria per la terapia e gli appuntamenti, video informativi e materiali utili.



PROGRAMMA

Un supporto a 360°, personalizzabile e multicanale, al fianco del paziente e del Centro SM.

adveva

PER LE PERSONE A CUI È STATO PRESCRITTO REBIF®

Da sempre
ti siamo vicini.
Ora, ancora di più.

Dall'esperienza maturata con il servizio Rebinfo nasce **adveva**®, il nuovo programma di supporto personalizzato e multicanale di Merck dedicato ai pazienti in trattamento con Rebif®: un aiuto concreto per l'aderenza al trattamento e le sfide quotidiane.

Al fianco del paziente e del centro SM.

Direzione, Redazione, Amministrazione

MEDIMAY COMMUNICATION S.r.l.

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

Industria Grafica Umbra S.r.l.

Via Umbria, 148/7 - 06059 Todi (PG)

Finito di stampare nel mese di aprile 2020

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.

Indice

Cladribina: dati dalle prime esperienze cliniche nei Centri italiani

Laura Cacciaguerra

36

Algoritmi terapeutici nella sclerosi multipla

Lucia Abate

40

 **intervista a...** Dott.ssa Elisabetta Ferraro
Responsabile Centro SM Divisione di Neurologia
Presidio Ospedaliero San Filippo Neri, Roma

44

La sicurezza nella sclerosi multipla: il ruolo della farmacovigilanza

Ornella Moreggia

47

La via ottica nella sclerosi multipla pediatrica

Monica Margoni

50

La narrazione autobiografica che cura: implicazioni della narrazione del Sé nella malattia

Annalisa Lattuada

56

 **RASSEGNA BIBLIOGRAFICA** a cura della Redazione

59

international MUSC-19 platform

MULTIPLE SCLEROSIS AND COVID-19

È nata la piattaforma internazionale per la raccolta di dati COVID-19 e sclerosi Multipla (SM). Dall'8 aprile 2020 è utilizzata da tutti i centri SM italiani e internazionali

La piattaforma Sclerosi Multipla e COVID-19 – MuSC-19 è un progetto di raccolta dati internazionale, collegato al Registro Italiano Sclerosi Multipla. È una chiamata a tutti i Paesi del mondo - tra i Paesi europei, l'Italia è stata la prima ad essere colpita dall'infezione COVID-19 - per rispondere subito all'esigenza di raccogliere dati clinici riferiti a

persone con SM che hanno sviluppato COVID-19 o sintomi associati (sospetto COVID-19).

Per far fronte ai problemi più urgenti e pianificare una risposta a lungo termine ai cambiamenti che la pandemia COVID-19 impone e imporrà sulla vita delle persone con SM di tutto il mondo, a livello nazionale ed internazionale, l'Associazione Ita-

liana Sclerosi Multipla (AISM), con la sua Fondazione (FISM), e la Società Italiana di Neurologia (SIN), con il suo Gruppo di studio della SM, hanno promosso un programma per conoscere le caratteristiche di questo virus rispetto alla SM e il suo impatto a breve, medio e lungo termine nella vita e nell'assistenza sanitaria delle persone con SM, po-



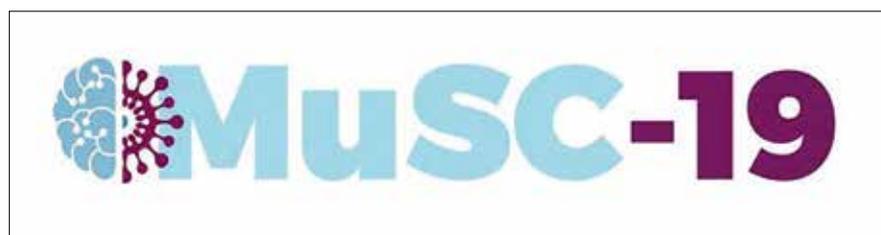
**CORONAVIRUS
E SCLEROSI MULTIPLA**

popolazione “fragile”.

Nelle prime settimane dell’epidemia i Centri SM in Italia, coordinati dal Gruppo di studio della SM della SIN, hanno da subito iniziato a raccogliere i dati clinici delle persone con SM con l’infezione da COVID-19.

La SIN, insieme alla FISM, ha coordinato un programma di attività per affrontare l’emergenza. È stata creata una nuova piattaforma specifica che raccoglie i dati dei nuovi casi e l’evoluzione dell’infezione dai Centri SM italiani e internazionali e dall’8 aprile 2020 la piattaforma è *online*. I dati sull’infezione da COVID-19 nelle persone con SM verranno raccolti attraverso una cartella clinica elettronica <https://musc-19.dibris.unige.it/>. Il decorso dell’infezione da COVID-19 sarà monitorato come evento avverso anche all’interno del Registro Italiano Sclerosi Multipla, che attualmente segue di più di 60.000 persone con SM in Italia e che sarà in grado, a medio e lungo termine, di monitorare l’evoluzione dell’infezione in tutta la popolazione SM.

“Più che mai, per far fronte a questa emergenza, la ricerca e la cura devono formare un ecosistema unico e interdipendente. Tutti gli attori a livello nazionale e internazionale sono chiamati a dare risposte alle persone con SM in questa emergenza”,



ha dichiarato **Paola Zaratini, Direttore Ricerca Scientifica FISM**. Il Programma AISM-SIN è fondamentale per poter fornire informazioni alle persone con SM e ai loro familiari, agli operatori sanitari e sociali e alle Autorità sanitarie competenti, per ridurre al minimo i rischi associati alle infezioni da COVID-19 nelle persone con SM.

Le raccomandazioni internazionali lanciate dalla MSIF (*Multiple Sclerosis International Federation*), e integrate da AISM e SIN per rispondere alle esigenze nazionali, verranno progressivamente aggiornate.

“L’emergenza COVID-19 sta orientando il sistema sanitario italiano a concentrarsi quasi esclusivamente sui pazienti interessati da questa pandemia e sta distraendo l’attenzione dalle tante altre patologie del sistema nervoso. L’iniziativa messa a punto insieme al Gruppo di Studio SM e all’AISM è quanto mai appropriata, perché la persona con SM è particolarmente esposta al rischio di infezione e non solo per il possibile effetto immunosoppressivo

di alcuni trattamenti. Pertanto, i risultati di questa iniziativa avranno di sicuro una ricaduta concreta per le persone con SM” ha dichiarato il **Prof. Gioacchino Tedeschi, Presidente SIN**.

“L’Italia è impegnata a condividere tutti i dati e l’esperienza clinica perché possano essere di aiuto alla gestione di questa emergenza a livello internazionale. Le informazioni daranno risposte importanti relativamente a cosa influenza il rischio di infezione, all’impatto del COVID-19 sulla SM e sui trattamenti. Ancora una volta la nostra ricerca ha un impatto concreto per le persone con SM”, ha dichiarato **Mario Alberto Battaglia, Presidente FISM**.

“La SIN e il suo Gruppo di studio della SM rispondono all’emergenza, mettendo in campo le specifiche competenze cliniche e scientifiche ampiamente riconosciute e consolidate, la rete Italiana dei Centri SM, e grande interesse scientifico. I risultati derivanti da questa iniziativa, nata per prima in Italia e che ha varcato i confini nazionali, potranno rispondere ai tanti interrogativi relativi al rischio di infezione SAR-COV 2 in soggetti con rischio di immunodepressione. La SIN, insieme con FISM, risponde alla chiamata dell’emergenza per trovare soluzioni e strategie atte a migliorare l’attuale livello assistenziale e poter in ultimo assicurare le persone con SM”, ha concluso il **Prof. Francesco Patti, coordinatore del Gruppo di studio della SM della SIN**.



MuSC-19

- Monitor MS patients with COVID-19 infection.
- Reminder: Any cases of confirmed/suspected COVID-19 infections in patients with MS receiving any disease-modifying therapy should follow the spontaneous Adverse Event (AE) reporting requirements as defined by local regulations.

Cladribina: dati dalle prime esperienze cliniche nei Centri italiani

Laura Cacciaguerra

Unità di Neurologia e Centro Analisi Biosegnali, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

Introduzione

La scelta del paziente, la somministrazione e il *follow-up*

Il 18 marzo 2019 (data della pubblicazione in Gazzetta Ufficiale della determina), l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha approvato l'erogazione del farmaco cladribina a carico del Sistema Sanitario Nazionale per il trattamento delle persone affette da Sclerosi Multipla (SM).

La cladribina (nome commerciale Mavenclad®) è un profarmaco analogo nucleosidico dell'adenosina che agisce come depletante linfocitario. L'effetto selettivo sui linfociti è garantito dal rapporto tra l'enzima deossicitidina chinasi (attivatore del profarmaco) e l'enzima 5'-nucleotidasi (suo metabolizzatore), che tipicamente è più elevato in questa popolazione rispetto alle altre cellule di origine midollare.

Nell'armamentario terapeutico italiano, cladribina si colloca nella fascia dei farmaci riservati ai pazienti con SM recidivante-remittente (SM-RR) ad elevata attività di malattia.

Tale definizione include persone che

nel corso dell'ultimo anno abbiano presentato almeno una ricaduta clinica associata ad attività radiologica (evidenza di almeno una lesione captante gadolinio nelle sequenze T1-pesate post-contrasto o di 9 lesioni nelle sequenze T2-pesate) se già in terapia con altro farmaco *disease-modifying* (DMD) o almeno due ricadute se non in terapia ⁽¹⁾.

Inoltre, i criteri di rimborsabilità di cladribina includono anche pazienti candidabili a terapie di II o III livello (fingolimod, natalizumab o alemtuzumab), per le quali presentino almeno una controindicazione.

Il processo di selezione del paziente deve includere un ampio *screening* infettivologico, oncologico ed ematologico al fine di escludere infezioni croniche o latenti (epatite B e C, HIV, tubercolosi), mancanza di immunità protettiva per l'Herpes Zoster, neoplasie maligne in fase attiva o leucopenia precedenti al trattamento.

La complessità della selezione è però poi bilanciata dalla relativa semplicità della somministrazione del

farmaco, che il paziente gestisce autonomamente al domicilio. Cladribina è disponibile in compresse all'unico dosaggio di 10 mg. Ciascun paziente riceve un numero di compresse calcolato sulla base della dose cumulativa raccomandata (3,5 mg di farmaco/kg di peso corporeo del paziente), suddivisa in due cicli annuali. Ciascun ciclo (corrispondente ad una dose di farmaco pari a 1,75mg/kg) è composto da 2 settimane di terapia, distanziate di 4 settimane.

Il numero di compresse è facilmente reperibile sulla base dei tabellari riportati nella scheda tecnica del farmaco ⁽¹⁾. Ad esempio, ipotizzando una tipica giovane paziente di peso pari a 55 kg, le sarà fornito un dosaggio totale di terapia pari a 192,5 mg, suddivisi in due cicli da 96,25 mg (arrotondati a 100 mg), corrispondenti a due somministrazioni, ciascuna di 5 compresse (una compressa al giorno per cinque giorni consecutivi), distanziate di quattro settimane. Pazienti di peso superiore possono assumere fino a due compresse al giorno.

Il successivo monitoraggio ematocimico include esami di *routine* (emocromo con formula leucocitaria, transaminasi, funzionalità renale) a 2 e 6 mesi dal primo ciclo ed a ridosso del secondo ciclo (controindicato in caso di linfopenia inferiore a 800 cellule/microlitro).

Il trattamento deve considerarsi completato solo al termine dei due cicli.

Efficacia e sicurezza nei trials clinici

I primi dati sull'efficacia del trattamento con cladribina nei pazienti con SM-RR derivano dagli studi randomizzati in doppio cieco *Cladribine Tablets Treating MS Orally* (CLARITY, della durata di 2 anni) ⁽²⁾, e dalla sua estensione (CLARITY-EXTENSION, durato ulteriori 2 anni) ⁽³⁾.

I pazienti trattati con cladribina 3,5 mg/kg hanno presentato un tasso annualizzato di ricadute pari a 0.14 (-57,6% rispetto al gruppo placebo) ed una riduzione significativa dell'attività neuroradiologica (-85,7% delle lesioni captanti gadolinio e -73,4% delle lesioni in T2 rispetto ai pazienti non trattati) ⁽²⁾. Analoghi risultati sono stati ottenuti nella sotto-analisi relativa ai pazienti con elevata attività di malattia ⁽⁴⁾. Inoltre, i pazienti in trattamento con cladribina con ricadute durante i *trials* hanno mostrato una riduzione di oltre il 50% degli indicatori di severità delle recidive, quali la somministrazione di terapia steroidea o la necessità di ospedalizzazione ⁽⁵⁾. Parallelamente al controllo dell'attività infiammatoria, cladribina ha mostrato un effetto protettivo a lungo termine nei confronti dell'accumulo di disabilità e della progressione di malattia.

A 5 anni di distanza dalla prima somministrazione del farmaco, meno del 30% dei pazienti ha presentato un

peggioramento dell'*Expanded Disability Status Scale* (EDSS) ⁽⁶⁾, confermato a 3 o 6 mesi ⁽⁷⁾. Analogamente, durante i primi 2 anni di trattamento si è osservata una riduzione del 54% dei pazienti evoluti a forma secondariamente progressiva di malattia (SM-SP), rispetto al braccio in placebo ⁽⁸⁾. In generale, cladribina è risultata essere un farmaco ben tollerato. Le analisi di sicurezza sono state rivolte ai tre principali possibili eventi avversi di un farmaco immunosoppressore: la linfopenia, il rischio infettivo ed il rischio neoplastico.

La linfopenia è un effetto atteso del farmaco, determinato dal suo stesso meccanismo d'azione. Essa consentirebbe un *reset* del sistema immunitario al fine di ridurre l'attività infiammatoria. La deplezione linfocitaria è solitamente transitoria e lieve, anche se linfopenie di III (conta linfocitaria 200-500 cellule/microlitro) e IV grado (conta linfocitaria <200 cellule/microlitro) sono state osservate, rispettivamente, nel 22-26% e nello 0,5-0,7% dei pazienti ^(2,3).

A conferma della transitorietà di questo effetto, non è stato dimostrato un significativo aumento delle infezioni rispetto al placebo (ad eccezione della riattivazione, non complicata, dell'Herpes Zoster), né dell'incidenza di neoplasie rispetto alla popolazione generale ^(2,3) (anche se il monitoraggio è comunque consigliato).

Efficacia e sicurezza nel real-world

Ad un anno dall'approvazione del farmaco, sono disponibili i primi dati relativi alla sua efficacia e sicurezza in un setting di *real-world*, grazie soprattutto ai Registri nazionali ed internazionali della SM. L'analisi *post-marketing* ha fornito delle risposte preliminari a due punti rimasti insoliti in fase

di sperimentazione: l'efficacia del farmaco in pazienti sottoposti a molteplici cambi terapeutici o a terapie di II livello, e la sua efficacia rispetto agli altri DMDs disponibili. Infatti, una delle principali differenze tra i pazienti trattati in fase *post-marketing* e quelli trattati durante il *trial* clinico è la loro storia farmacologica.

Nello studio CLARITY erano esclusi i pazienti precedentemente in terapia con più di un DMD di I linea o provenienti da farmaci di II linea ⁽²⁾.

Durante l'ultimo congresso ECTRIMS (*European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis*) sono state presentate analisi *real-world* tratte dal Registro MSBase, dal Registro nazionale danese (*Danish Multiple Sclerosis Registry*, DMSR) e relative ai pazienti in trattamento con cladribina dell'ospedale di Oslo.

Secondo quanto riportato dal Registro MSBase, dei 317 pazienti trattati con cladribina, 53/317 (17%) erano *naïve*, mentre i restanti provenivano in larga parte da terapie altamente efficaci come fingolimod (18,3%) e natalizumab (12,1%). In questa coorte, il tasso annualizzato di ricadute è risultato pari allo 0,10, in linea con quanto precedentemente riportato ⁽⁹⁾.

I dati provenienti dal Registro danese e dalla coorte norvegese hanno confermato la tendenza ad utilizzare cladribina sia come primo trattamento, sia come *rescue therapy* dopo il fallimento di terapie di II linea (in particolare fingolimod), con tassi di ricaduta analoghi. Entrambi gli studi hanno evidenziato una distribuzione preferenziale delle ricadute di malattia entro i primi 90 giorni di terapia (77-80% dei casi), suggerendo che la massima efficacia farmacologica potrebbe espletarsi dopo almeno 3 mesi di trattamento ^(10,11).

Per quanto concerne le analisi di *pro-*

pensity score, queste hanno confrontato l'efficacia di cladribina sia con farmaci di I livello (IFN β -1a), sia di II livello (natalizumab e fingolimod) mostrando, nel primo anno di terapia, un'efficacia nella prevenzione delle ricadute analoga al fingolimod (79% di pazienti liberi da ricadute per entrambi i trattamenti) ⁽¹²⁾.

Il profilo di sicurezza di cladribina nel *post-marketing* è risultato analogo a quanto emerso in fase di studio. In particolare, uno studio recentemente pubblicato, ha analizzato gli eventi avversi nei primi 8.419 pazienti trattati con cladribina dopo la sua approvazione, riportando un totale di 1.622 eventi avversi (dei quali classificati come seri il 17%) simili a quelli della sperimentazione. Tra questi si segnalano linfopenia severa (9 casi), Herpes Zoster (71 casi, di cui 4 seri), tubercolo-

losi (1 caso), infezioni severe (61 casi), infezioni opportunistiche (7 casi) e neoplasie (13 casi) ⁽¹³⁾.

Gli studi danese e norvegese hanno confermato una bassa incidenza di eventi avversi, rispettivamente 5/126 (3,9%, nessuno infettivo) e 8/101 (7,9%, di cui 3 riattivazioni erpetiche ed una possibile mielite erpetica, non confermata sierologicamente) ^(10,11).

Quest'ultimo studio ha inoltre riportato dati longitudinali relativi alla linfopenia (fino a 12 mesi dal trattamento), dai quali non sono emersi casi di linfopenia di III e IV grado persistenti a 12 mesi ⁽¹¹⁾.

L'esperienza dei Centri italiani

Durante l'ultimo CongressoECTRIMS, sono state presentate anche le prime esperienze italia-

ne sull'uso di cladribina. Uno studio multicentrico osservazionale (CLARINET-MS) ha raccolto i dati di 80 pazienti trattati con almeno un ciclo di cladribina nei *trials* clinici, seguiti per 60 mesi dall'ultima assunzione del farmaco. A fine osservazione, il tasso di ricadute annuale medio è risultato pari a 0,19, il 57,2% dei pazienti non ha presentato ricadute di malattia ed il 63,7% non ha mostrato una progressione della disabilità ⁽¹⁴⁾.

Questo studio, inoltre, risponde ad un'altra domanda cruciale del *post-marketing*: l'eventuale *switch* terapeutico da cladribina ad altro DMD, dopo la conclusione dei due cicli terapeutici. Infatti, non è previsto, al momento, l'utilizzo di cladribina per eventuali cicli di richiamo. In media dopo 32,1 mesi dall'ultima somministrazione di cladribina, 54/80 pazienti (67,5%) so-

IT/ NONNI/ 0719/ 0021 - 08/ 07/ 2019



SITO WEB

Informazioni, materiali, esperienze e consigli utili a supporto della terapia e della qualità della vita.



TEAM

Infermieri qualificati disponibili 6 giorni a settimana al Numero Verde 800 102204 (lun-sab; 8.00-20.00)



APP

Personalizzata in base al regime di trattamento di ogni paziente, con promemoria per la terapia e gli appuntamenti, video informativi e materiali utili.



PROGRAMMA

Un supporto a 360°, personalizzato e multicanale, al fianco dei pazienti in trattamento con MAVENCLAD®.

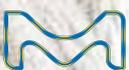
Nasce adveva®

Vicinanza e supporto al paziente con SM

adveva®
PER LE PERSONE A CUI È STATO PRESCRITTO MAVENCLAD®

adveva® è il nuovo programma di supporto multicanale personalizzato che è al fianco del paziente e del Centro SM:

- facilita l'aderenza del paziente al trattamento e al monitoraggio
- fornisce suggerimenti e strumenti utili per una migliore qualità di vita.



MERCK

no stati sottoposti ad altra terapia, tra cui IFN β -1a e IFN β -1b, glatiramer acetato, teriflunomide, ma anche natalizumab (31 pazienti) e fingolimod (17 pazienti) ⁽¹⁴⁾.

Un secondo lavoro ha utilizzato un'analisi di *propensity score* per comparare l'efficacia nei pazienti *naïve* di cladribina (pazienti dello studio CLARITY), rispetto agli altri DMDs (pazienti del database osservazionale italiano *i-Must*) nei primi 2 anni di trattamento ⁽¹⁵⁾. Lo studio ha confermato un'efficacia terapeutica di cladribina simile a quella di fingolimod, superiore ai farmaci di I livello (tutti i

tipi di interferone, glatiramer acetato e dimetilfumarato) ed inferiore a natalizumab.

L'effetto di cladribina è poi risultato magnificato nei pazienti ad elevata attività di malattia (definita in questo caso come la presenza di più di due ricadute nell'anno precedente il trattamento) ⁽¹⁵⁾.

Conclusioni

• Al di fuori dei *trials* clinici, i dati preliminari relativi all'uso di cladribina hanno confermato il profilo di sicurezza emerso in fase di sperimentazione.

- La linfopenia di grado severo si è dimostrata un evento raro e transitorio, mentre la riattivazione dell'Herpes Zoster è risultata la complicanza infettiva più comune.
- Cladribina può essere utilizzata sia in pazienti *naïve*, sia in pazienti provenienti da terapie di I e di II linea e la sua efficacia sembra simile a quella di fingolimod.
- I pazienti ad elevata attività di malattia traggono i maggiori benefici dal suo utilizzo.
- Dopo i due cicli di cladribina, è possibile trattare i pazienti con altri DMDs, sia di I che di II livello ■

Bibliografia

1. Farmaco Ald. MAVENCLAD compresse. Riassunto caratteristiche del prodotto. 2018.
2. Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al; CLARITY Study Group. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362(5):416-26.
3. 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):1594-604.
4. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, et al. Efficacy of Cladribine Tablets in high disease activity subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis: A post hoc analysis of the CLARITY study. *Mult Scler*. 2019;25(6):819-27.
5. Schippling S, Sormani MP, De Stefano N, et al. CLARITY: an analysis of severity and frequency of relapses in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets or placebo. *ECTRIMS Online Library*. 10/10/18; 228393; P549.
6. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-52.
7. Giovannoni G, Comi, Rammohan K, et al. Long-term disease stability assessed by the expanded disability status scale in patients treated with Cladribine tablets in the CLARITY and CLARITY extension studies. *ECTRIMS Online Library*. 279715; EP1573.
8. Vermersch P, Giovannoni G, Soelberg-Sørensen P, et al. Reduction of risk of secondary progressive multiple sclerosis within two years of treatment with Cladribine tablets: an analysis of the CLARITY study. *ECTRIMS Online Library*. 09/11/19; 278746; P385.
9. Butzkueven H, Spelman T, Patti F, et al. Real-world experience with Cladribine in the MSBase Registry. *ECTRIMS Online Library*. 09/11/19; 279021; P661.
10. Soelberg Sørensen P, Heick A, Petersen T, et al. Danish experience with cladribine tablets in the treatment of relapsing multiple sclerosis: a nationwide study. *ECTRIMS Online Library*. 09/11/19; 278763; P402.
11. Celius EG, Berg-Hansen B. Cladribine as treatment of multiple sclerosis, real world experience. *ECTRIMS Online Library*. 09/12/19; 279358; P998.
12. Kalincik T, Jokubaitis V, Spelman T, et al; MSBase Study Group. Cladribine versus fingolimod, natalizumab and interferon beta for multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018;24(12):1617-26.
13. Cook S, Giovannoni G, Leist T, et al. Updated safety of cladribine tablets in the treatment of patients with multiple sclerosis: Integrated safety analysis and post-approval data. *ECTRIMS Online Library*. 09/13/19; 278591; P1390.
14. Patti F, Visconti A, Capacchione A, Trojano M; CLARINET-MS Study Group. Long-term effectiveness in patients previously enrolled in the Cladribine Tablets pivotal trials: a real-world evidence analysis using data from the Italian multiple sclerosis registry (CLARINET-MS). *ECTRIMS Online Library*. 09/11/19; 278977; P617.
15. Signori A, Saccà F, Lanzillo R, et al. Comparative effectiveness of Cladribine tablets vs other drugs in relapsing-remitting multiple sclerosis: an approach merging randomized controlled trial with real life data. *ECTRIMS Online Library*. 09/12/19; 279341; P981.

Algoritmi terapeutici nella sclerosi multipla

Lucia Abate

Neurologia, ASST Valtellina Alto Lario

La sclerosi multipla (SM) è una malattia infiammatoria cronica, demielinizzante, del sistema nervoso centrale (SNC). Grazie al miglioramento delle tecniche di *neuroimaging*, in particolare di risonanza magnetica, e a sempre più numerosi studi clinici, si sono succeduti diversi criteri diagnostici al fine di giungere ad una diagnosi di SM sempre più precisa ed il più precocemente possibile. Ciò ha portato ad un avvio della terapia sempre più anticipato nel tempo e ad un maggiore utilizzo di farmaci con meccanismi differenti.

Per tali motivi, negli ultimi anni si è assistito ad un radicale cambiamento nello scenario terapeutico della SM. Le nuove conoscenze della malattia, infatti, hanno permesso lo sviluppo di nuovi farmaci con diversi meccanismi di azione, maggiore efficacia e diversa sicurezza e tollerabilità ⁽¹⁾ (Fig.1). È fondamentale l'avvio di una terapia nelle fasi precoci della malattia e di un monitoraggio clinico e radiologico per valutare l'efficacia e la sicurezza del trattamento.

Fino agli anni '90, l'unica terapia disponibile era limitata ai corticosteroidi per il trattamento acuto delle recidive. Nel 1993 vennero approvati l'interferone β ed il glatiramer acetato quali terapie in grado di modificare il decorso della malattia, seguiti dalle prime formulazioni di IFN β (1a e 1b). Dieci anni più tardi fu approvato il primo anticorpo monoclonale - natalizumab - seguito poi dal primo dei farmaci orali - fingolimod. Gli anni successivi hanno visto l'immissione in commercio di altri farmaci, sia orali che iniettivi, ovvero teriflunomide, dimetilfumarato, interferone pegilato, alemtuzumab e, più recentemente, cladribina e ocrelizumab. Quest'ultimo è il primo farmaco disponibile anche per le forme primariamente progressive di malattia. Inoltre è attualmente in fase di approvazione siponimod quale farmaco per le forme secondariamente progressive. Alcuni farmaci sono stati ritirati poco prima dell'immissione in commercio o sono stati in commercio solo per brevi periodi e poi ritirati per effetti indesiderati.

Ad oggi la gamma dei farmaci disponibili comprende:

- Interferoni: IFN β -1a e IFN β -1b. Sebbene il meccanismo d'azione non sia del tutto chiaro, l'effetto dell'interferone viene definito anti-infiammatorio.
- Glatiramer acetato: una miscela di proteine sintetiche, formate da quattro aminoacidi con struttura chimica simile alle componenti della mielina.
- Dimetilfumarato o BG12: farmaco orale con effetto antiossidante.
- Teriflunomide: farmaco orale inibitore della sintesi della pirimidina in grado di ridurre la riproduzione di cellule che necessitano della sintesi questa molecola.
- Natalizumab: anticorpo monoclonale contro l' α -4 integrina, blocca la fuoriuscita dei linfociti T e B dai vasi sanguigni, inibendo il loro ingresso nel tessuto nervoso.
- Fingolimod: farmaco orale in grado di bloccare i linfociti all'interno dei linfonodi, riducendo il passaggio nel SNC.
- Alemtuzumab: anticorpo monoclo-

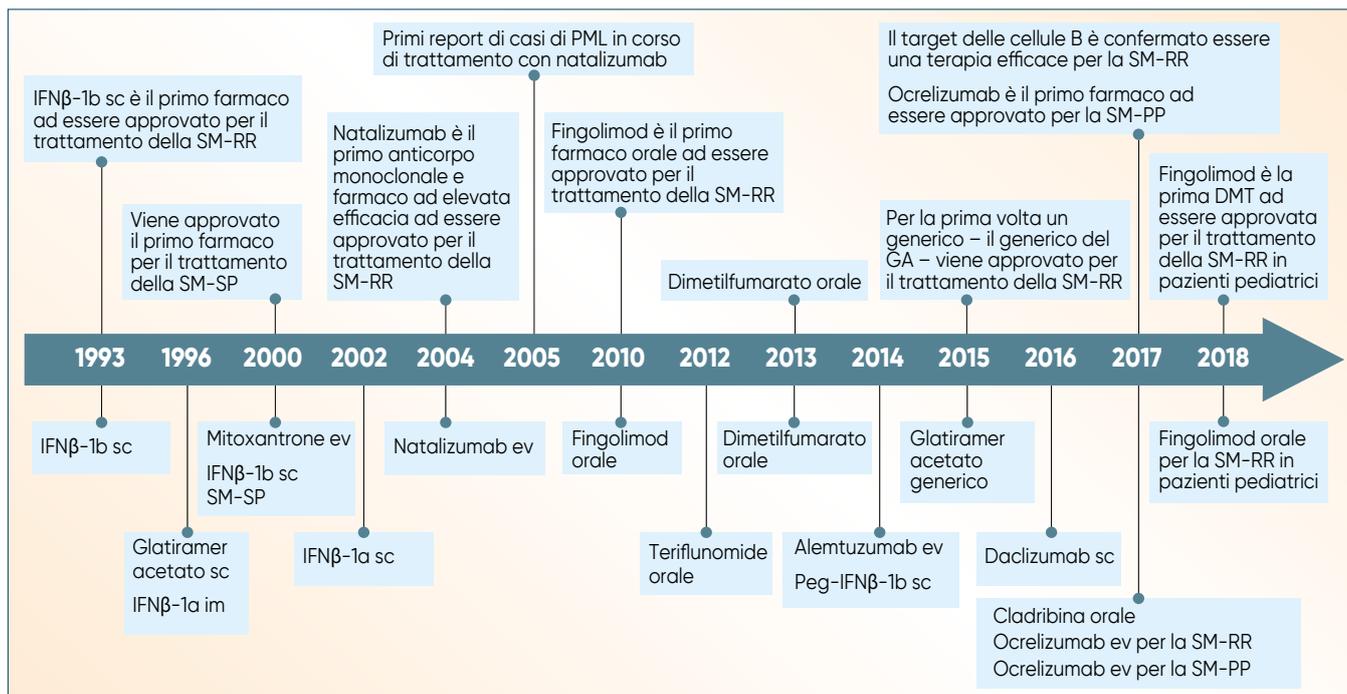


Figura 1. Timeline dei farmaci per la SM (da Ref. 1).

nale anti-CD52 che agisce con la deplezione delle cellule T e B circolanti, garantendo l'immunità innata.

- Ocrelizumab: anticorpo monoclonale anti-CD20, con effetto selettivo sui linfociti B.
- Cladribina: farmaco orale con struttura chimica simile ad una purina, che interferisce con la sintesi di DNA all'interno dei linfociti.

Vi sono inoltre numerosi studi coinvolgenti nuove molecole che a medio termine potrebbero essere immesse sul mercato, ampliando ancora il ventaglio di possibilità terapeutiche per i pazienti affetti da SM.

Di fronte ad un panorama terapeutico così ampio, e sempre in maggior espansione, la terapia ad oggi deve essere sempre più "personalizzata" e condivisa con il paziente. Sono numerosi i fattori da considerare quando si decide di avviare un trattamento o di effettuare uno *switch* terapeutico:

- caratteristiche della malattia: fenotipo clinico, fattori prognostici positivi o negativi, attività e gravità della patologia;

- caratteristiche del paziente: comorbidità, stili e progetti di vita, desiderio di gravidanza, accettazione del rischio correlato al farmaco;
- caratteristiche del farmaco: meccanismo d'azione, modalità di somministrazione, efficacia, necessità di monitoraggio, sicurezza nel breve e lungo termine, tollerabilità, disponibilità, costo.

Ad oggi anche il *target* terapeutico è cambiato. Mentre un tempo venivano considerate solamente la prevenzione delle recidive e la progressione della disabilità, oggi il *target* di tutti gli studi è diventato il NEDA (*No Evidence of Disease Activity*), ossia la "non evidenza di malattia" intesa come assenza di ricadute cliniche, di attività radiologica e di progressione della disabilità. Questi fattori sono pertanto da considerare anche quando viene proposto un nuovo farmaco al paziente.

Il tradizionale approccio terapeutico prevede la suddivisione dei farmaci in prima, seconda e terza linea, sulla base del loro profilo di efficacia e sicurezza. I farmaci di prima linea immunomo-

dulanti/immunosoppressivi vengono solitamente utilizzati all'esordio della malattia, in particolare per le forme non aggressive, e comprendono terapie iniettive (IFN e glatiramer acetato) e orali (teriflunomide e dimetilfumarato). In caso di malattia molto attiva fin dall'esordio o di inefficacia alle precedenti terapie, è possibile uno *switch* verticale verso farmaci di seconda-terza linea: anticorpi monoclonali parenterali quali natalizumab, alemtuzumab, ocrelizumab oppure farmaci orali, quali fingolimod e cladribina. Oltre allo *switch* verticale verso terapie più aggressive, è possibile anche uno *switch* orizzontale tra farmaci della "stessa linea", soprattutto in caso di effetti collaterali ed in minor misura di scarsa efficacia, considerando in questo caso la possibilità che il diverso meccanismo d'azione possa essere più adatto per il paziente, pur non modificando l'efficacia (Fig.2).

Un nuovo paradigma terapeutico è stato proposto da Giovannoni ⁽²⁾. In questo lavoro i farmaci per la SM vengono classificati in:

- terapie di *Maintenance/Escalation* (MET)

- terapie induttive (IRT)

Come illustrato nella figura 3, *l'escalation therapy* rappresenta il tipo di approccio tradizionale per la maggior parte dei pazienti, con l'uso iniziale del farmaco più sicuro (prima linea: IFN β , glatiramer acetato, teriflunomide, dimetilfumarato), per poi passare successivamente al più efficace (seconda e terza linea: natalizumab, fingolimod, ocrelizumab) pur con un rischio potenzialmente aumentato in caso di fallimento terapeutico. Il trattamento viene poi somministrato in modo costante (*maintenance therapy*).

Questi farmaci sono caratterizzati da:

- diversa modalità di somministrazione e di efficacia
- effetto rapidamente reversibile
- basso rischio percepito di eventuali effetti collaterali
- rischio cumulativo correlato all'assunzione cronica
- rischio di *rebound* alla sospensione
- minor sicurezza in gravidanza e allattamento (tranne glatiramer acetato e interferone)

- variabilità della risposta ad eventuali vaccinazioni

L'approccio induttivo (*induction therapy*) ha invece lo scopo di resettare il sistema immunitario del paziente mediante deplezione dei cloni patogenetici autoreattivi ed il successivo ripristino di uno stato di immunoregolazione.

Questo può essere ottenuto con farmaci in grado di portare ad una intensa ma breve immunosoppressione selettiva (cladribina) o non selettiva (alemtuzumab, mitoxantrone), oppure ottenuto con il trapianto di cellule staminali ematopoietiche.

L'induzione può essere indicata per quei pazienti che fin dall'inizio mostrano un profilo di aggressività della malattia più evidente, con indicatori prognostici molto sfavorevoli utilizzando farmaci più attivi ma con profilo di sicurezza minore, seguito da una terapia di mantenimento⁽³⁾.

Le principali caratteristiche di questa strategia sono:

- breve durata della terapia
- efficacia elevata
- effetto irreversibile
- rischio di eventi avversi elevato, ma

di breve durata

- *rebound* meno comune
- possibilità di intraprendere una gravidanza dopo l'immunoricostituzione
- migliore risposta ad eventuali vaccinazioni

I vari schemi proposti possono essere un utile e corretto strumento per la gestione della terapia, metodologicamente corretto, del paziente SM, ma il processo decisionale resta estremamente complesso, in particolare su quando e come iniziare il trattamento (*escalation vs induction*) e soprattutto, quando modificarlo (*switching*).

Per le forme progressive di malattia, le opzioni terapeutiche ad oggi disponibili sono limitate:

- ocrelizumab è stato recentemente approvato per le forme primariamente progressive grazie ai dati di efficacia emersi dagli studi registrativi⁽⁴⁾
- IFN β -1b per le forme secondariamente progressive, ma sempre meno utilizzato
- siponimod è in fase di approvazione per le forme secondariamente progressive⁽⁵⁾

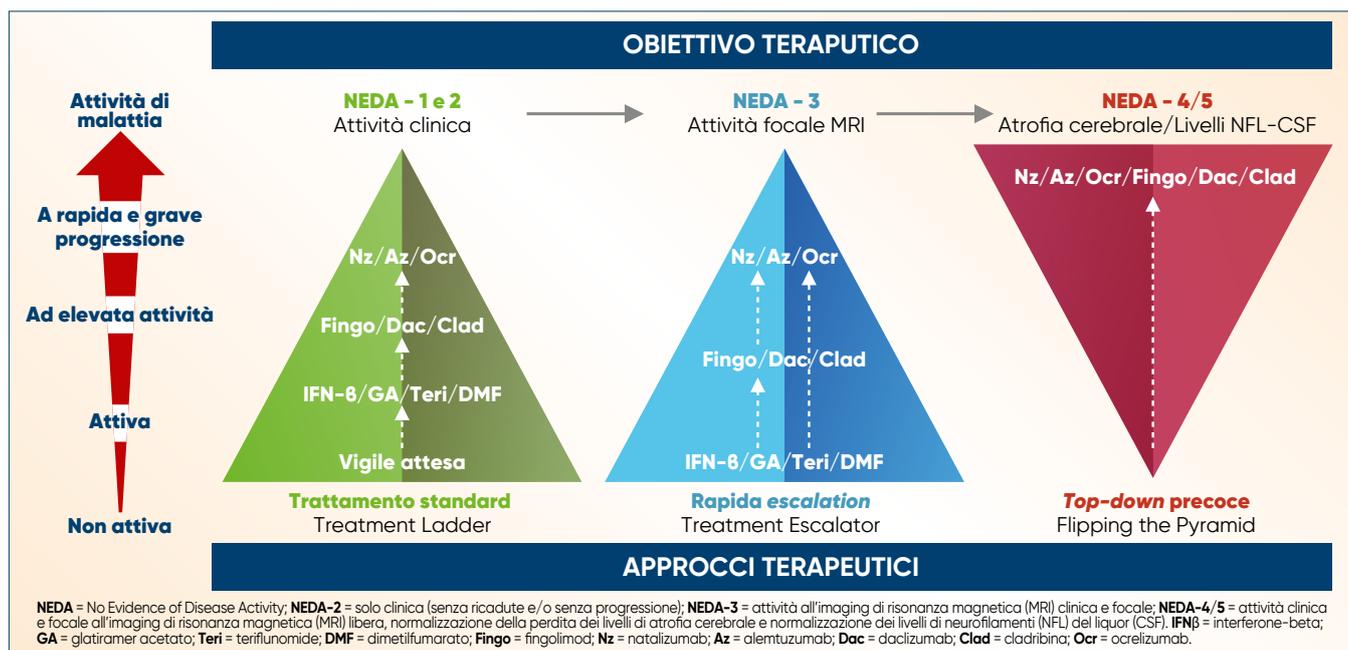


Figura 2. Differenti approcci nell'uso delle terapie per la SM recidivante⁽²⁾.

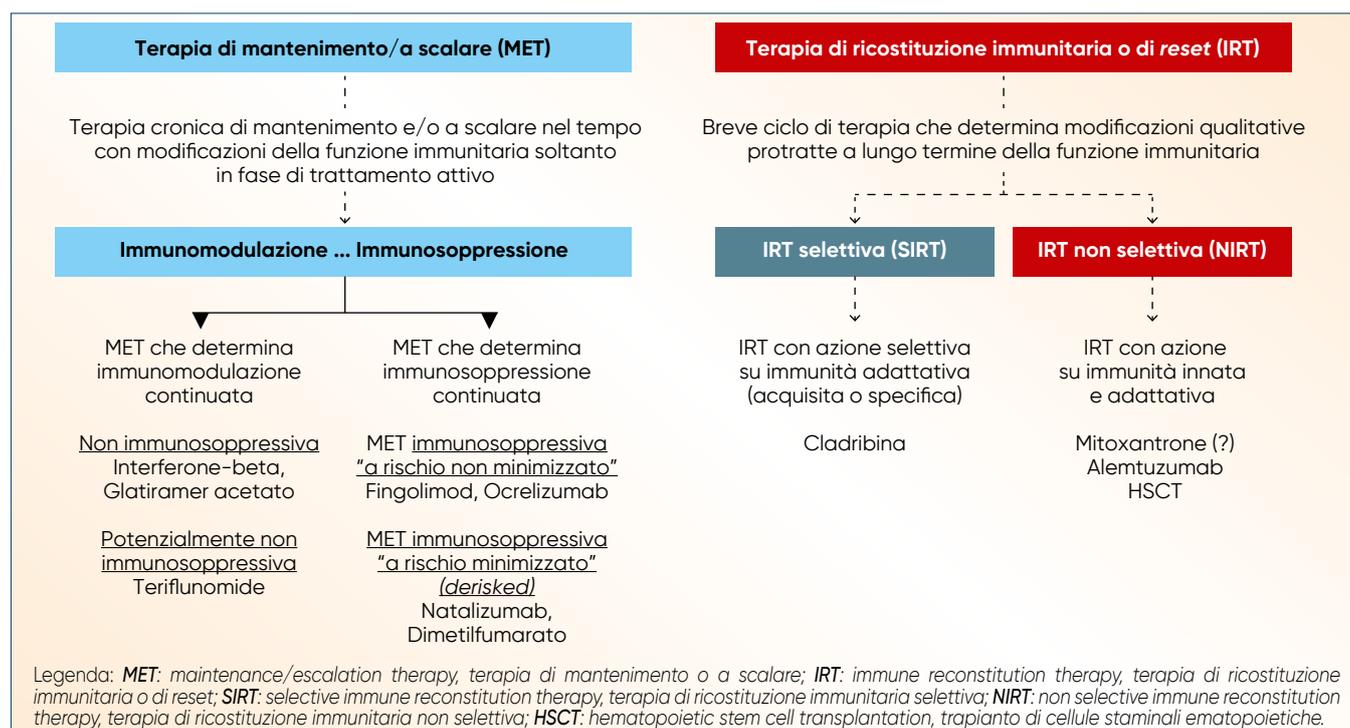


Figura 3. Nuova classificazione dei farmaci per la SM recidivante (2).

In conclusione, come sottolineato dalle linee guidaECTRIMS/EAN (6,7), la scelta fra i numerosi farmaci disponibili deve essere sempre più “personalizzata” e condivisa con il paziente, tenendo conto delle caratteristiche personali e delle comorbidità, dell’attività e gravità della malattia, del pro-

filo di sicurezza del farmaco e della sua disponibilità.

È quindi indispensabile considerare l’efficacia e la sicurezza del farmaco, con il suo impatto sulla malattia, e quindi sul sistema immunitario, sia nel breve che nel lungo termine considerando le possibili strategie in caso di

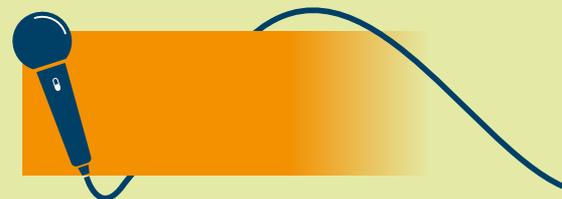
comparsa di eventi avversi seri. Il trattamento deve essere inoltre precoce ed è necessario un attento monitoraggio sia per eventuali modifiche in caso di inadeguata risposta alla cura, sia per il riconoscimento precoce di eventuali effetti collaterali ■

Bibliografia

1. Tintore M, Vidal-Jordana A, Sastre-Garriga J. Treatment of multiple sclerosis – success from bench to bedside. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(1):53-8.
2. Giovannoni G. Disease-modifying treatments for early and advanced multiple sclerosis: a new treatment paradigm. *Curr Opin Neurol*. 2018;31(3):233-43.
3. Le Page E, Edan G. Induction or escalation therapy for patients with multiple sclerosis? *Rev Neurol (Paris)*. 2018;174(6):449-57.
4. Mayer L, Kappos L, Racke MK, et al. Ocrelizumab infusion experience in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis: Results from the phase 3 randomized OPERA I, OPERA II, and ORATORIO studies. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;30:236-43.
5. Dumitrescu L, Constantinescu CS, Tanasescu R. Siponimod for the treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20(2):143-50.
6. 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.
7. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2018;25(2):215-37.

L'intervista a...

*Dott.ssa Elisabetta Ferraro
Responsabile del Centro SM Divisione di Neurologia
Presidio Ospedaliero San Filippo Neri, Roma*



Quando nasce il vostro Centro per la Sclerosi Multipla?

Il Centro Sclerosi Multipla del Presidio Ospedaliero San Filippo Neri è attivo dal 1995 e riconosciuto con Decreto ministeriale del 5 febbraio 1996, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 19 febbraio 1996.

Potrebbe descrivere l'organizzazione in termini di differenti professionalità del vostro Centro?

Attualmente collaborano con me, presso il Centro SM, il Dott. Anto-

nio Cortese e la Dott.ssa Laura De Giglio. Il personale del Centro include anche la presenza di quattro infermieri che operano presso il *Day Hospital* neurologico e sono coinvolti anche nell'attività dell'ambulatorio. In considerazione dell'elevata importanza della multidisciplinarietà nell'approccio alla patologia, abbiamo un rapporto di stretta collaborazione con l'Ambulatorio della tossina botulinica per la spasticità, dove operano la Dott.ssa Valentina Durastanti e il Dott.

Luigi Polidori; quest'ultimo si occupa dell'impianto delle pompe al baclofen in pazienti selezionati.

Dal punto di vista della struttura - infrastrutture e apparecchiature - quali sono le risorse a disposizione del vostro Centro?

L'Unità Operativa Complessa di Neurologia del PO San Filippo Neri è dotata di 16 posti letto ordinari e 2 di *Day Hospital*. Da alcuni anni, per venire incontro ai pazienti afferenti al Centro SM, abbiamo intensificato l'attività del *DH* per consentire alla maggior parte dei nostri pazienti di affrontare il percorso diagnostico e terapeutico in regime ambulatoriale. Possiamo effettuare gli esami neurofisiologici presso il Laboratorio di Neurofisiopatologia della nostra Divisione, dove si possono eseguire potenziali evocati sensitivi e motori. Per quanto riguarda la diagnostica neuroradiologica, è disponibile un Servizio di Neuroradiologia con posti dedicati e la possibilità, in casi selezionati, di effettuare gli esami in tempi brevi. La diagnostica liquorale con la ricerca delle bande oligoclonali viene effettuata presso il Servizio di analisi cliniche del nostro ospedale.



Presidio Ospedaliero San Filippo Neri, Roma.

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

Il nostro Centro segue circa 700 pazienti compresi quelli in fase di valutazione, in trattamento con farmaci DMDs e in terapia esclusivamente con farmaci sintomatici. La maggior parte dei nostri pazienti è affetta da forma SM-RR (70%), seguono poi le forme SM-SP (20%), SM-PP (5%) e le CIS (5%).

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

Da un punto di vista terapeutico, essendo il nostro un Centro di II livello, disponiamo della possibilità di prescrivere tutti i farmaci sia di prima che di seconda linea attualmente disponibili in commercio per il trattamento della SM.

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

Consigliamo sempre ai pazienti la fisioterapia presso Centri riconosciuti, mentre sconsigliamo quella eseguita a domicilio. Recentemente, insieme alla nostra Direzione sanitaria, che da tempo dimostra un'attenzione particolare verso i pazienti affetti da SM, e in collaborazione con l'AIMS, stiamo lavorando alla creazione di un percorso facilitato con l'istituzione di un ambulatorio sulla spasticità dedicato, dove il paziente possa essere valutato da un'équipe multidisciplinare congiunta, formata da neurologo, fisiatra e fisioterapista che lo prenderà in carico, stabilendo il miglior trattamento combinato di riabilitazione, tossina botulinica o baclofen intratecale.



Maria Scanu (infermiera) ed Elisabetta Ferraro (neurologa).



Equipe del Centro SM del PO San Filippo Neri di Roma. Da sinistra: Francesca Liturri (caposala), Elvira Amici e Ilaria Iadicicco (infermiere), Maria Concetta Altavista (neurologa), Elisabetta Ferraro (neurologa), Antonio Cortese (neurologo).

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

Le problematiche che riguardano la qualità della vita dei pazienti SM sono state negli ultimi anni abbastanza sottovalutate, essendo prevalente l'interesse nei confronti degli aspetti farmacologici-terapeutici. Esistono chiare evidenze che indicano come le ricadute di malattia possano essere legate a stress, strategie di *coping* non adeguate, così come una migliore qualità di vita sia importante per una buona aderenza alla terapia. È pertanto molto importante che i pazienti si confrontino reciprocamente, in gruppi che possano consentire loro la consapevol-

za dell'approccio personale alla malattia, e possano utilizzare al meglio il rapporto interpersonale e le dinamiche di gruppo. Da un punto di vista terapeutico, grande fiducia viene data all'ampia scelta di farmaci che oggi abbiamo e che va a coprire anche le forme progressive di malattia, fino a qualche tempo fa orfane di trattamento. A questo proposito, stiamo lavorando a livello aziendale per disegnare un percorso di conoscenza e di supporto alle difficoltà logistico-organizzative e medico-legali che le persone con SM devono affrontare.

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

Il nostro Centro ha collaborato e collabora allo svolgimento di diversi *trials* clinici e farmacologici. Atti-

vità di collaborazione viene svolta con la Clinica Neurologica della "Sapienza" Università di Roma, con il Policlinico Universitario Agostino Gemelli e altri Centri SM di Roma.

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

Una delle maggiori necessità del nostro Centro SM è quella di ampliare gli spazi anche in relazione al crescente numero di pazienti che afferiscono. È necessario, inoltre, implementare l'organico con una figura professionale carente, ma molto importante, lo psicologo, che possa supportare il neurologo nella comunicazione della diagnosi e nella gestione delle difficoltà collegate alla patologia ■

Leggi il QR Code dal tuo dispositivo per visualizzare l'intervista alla Dott.ssa Elisabetta Ferraro



La sicurezza nella sclerosi multipla: il ruolo della farmacovigilanza

Ornella Moreggia

Centro Regionale Sclerosi Multipla, AORN A. Cardarelli, Napoli

Introduzione

Lo scenario terapeutico della Sclerosi Multipla (SM) negli ultimi anni è radicalmente cambiato grazie all'introduzione di molecole, appartenenti a nuove classi chimiche o biologiche, caratterizzate da diversi meccanismi d'azione, modalità di somministrazione e profili di *safety* con un potenziale rischio di reazioni avverse (*Adverse Drug Reaction*, ADR) di vario grado, spesso anche gravi (*serious adverse events*).

Tra gli *unmet needs* della gestione del paziente con SM, quindi, prevale la conoscenza del profilo di sicurezza e tollerabilità di un farmaco, in modo da stratificare il rischio di eventi avversi.

È in tale contesto che si inserisce la farmacovigilanza, quale strumento per rilevare, valutare, conoscere e prevenire l'insorgenza di ADR o di un qualsiasi altro problema correlato all'utilizzo di un farmaco durante il suo intero ciclo di vita, dalla fase *pre-marketing* a quella *post-marketing*.

La sclerosi multipla

La SM è una malattia infiammatoria demielinizzante cronica ingravescente del Sistema Nervoso Centrale (SNC) a distribuzione multifocale che esordisce prevalentemente in età adulta, tra i 20 e i 40 anni d'età, con una prevalenza doppia nel sesso femminile (rapporto donna: uomo pari a 2-3:1) e rappresenta la più comune causa di disabilità neurologica giovanile, dopo i traumi ⁽¹⁾.

Sebbene l'esatta eziologia rimanga sconosciuta, l'attuale conoscenza della storia naturale della malattia e della sua immunopatogenesi puntano verso una disregolazione immunitaria derivante da un'interazione tra predisposizioni genetiche e fattori ambientali ^(2,3). A causa dei complessi fattori pato-fisiologici (genetici, immunopatologici ed ambientali/epigenetici) determinanti i processi di demielinizzazione e di perdita assonale, il decorso della SM può essere estremamente variabile ed in relazione ad esso si differenziano 5 diversi fenotipi clinici: Sclerosi Multipla Recidivante-Re-

mittente (SM-RR), Sclerosi Multipla Secondariamente Progressiva (SM-SP), Sclerosi Multipla Primariamente Progressiva (SM-PP), sindrome radiologicamente isolata (*Radiologically Isolated Syndrome*, RIS) e sindrome clinicamente isolata (CIS). Ne consegue come ciascun paziente sia dissimile dagli altri e, dal momento della diagnosi, possa presentare un decorso di malattia differente per evoluzione e gravità ⁽⁴⁾.

L'ultimo decennio è stato caratterizzato dall'ingresso, nel panorama terapeutico della SM, di numerosi nuovi farmaci che, in modo variabile ma significativamente rilevante, si sono dimostrati in grado di modificare il naturale decorso della malattia (*Disease-Modifying Therapies*, DMTs) e di rivoluzionare l'approccio e la gestione del paziente SM, cercando di ridurre la frequenza e la severità delle ricadute cliniche, rallentare la progressione della disabilità e migliorare la qualità di vita dei pazienti. Essi adempiono a tale compito inibendo i complessi processi pro-infiammatori

autoimmuni responsabili dell'infiammazione multifocale, della demielinizzazione e del danno assonale. Possono essere schematicamente distinti in immunomodulanti ed immunosoppressori, diversi per profilo di efficacia e di sicurezza e sono stati classificati dall'Autorità Regulatoria - AIFA - (Nota 65) in due diverse tipologie di trattamento:

- **Farmaci di I linea:** IFN β -1a e IFN β -1b, glatiramer acetato, teriflunomide, dimetilfumarato;
- **Farmaci di II linea:** fingolimod, natalizumab, alemtuzumab, rituximab, ocrelizumab, cladribina.

Considerando l'attuale armamentario terapeutico, ne consegue come il neurologo, specialista in SM, si ritrovi a dover gestire terapie molto efficaci, con differenti meccanismi d'azione, differenti necessità di monitoraggio e con profili di tollerabilità e sicurezza complessi e non sempre noti. Le evidenze scientifiche indicano, infatti, che l'uso di tali farmaci potrebbe associarsi alla comparsa di tossicità cardiovascolare, infezioni, talora letali, alcune forme di neoplasia e possibile insorgenza di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML, *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*). Da queste premesse emerge una tale complessità di gestione della SM che da anni sono stati selezionati Centri di Alta Specialità (Centri SM) distribuiti sul territorio nazionale. Tali Centri hanno il compito di diagnosticare, curare, monitorare e, più in generale, prendere in carico la persona affetta da SM, delineando un vero e proprio programma di *risk management* interdisciplinare, grazie al quale è possibile definire un algoritmo decisionale a supporto del medico nella scelta del trattamento farmacologico

personalizzato che comprenda un'accurata fenotipizzazione del paziente, valuti attentamente i fattori prognostici, il livello di attività di malattia, la presenza di comorbidità, il rapporto rischio/beneficio correlato ai diversi trattamenti, lo stile e progetti di vita del paziente ⁽⁵⁾.

La farmacovigilanza nella SM

In accordo con l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), la Farmacovigilanza (FV) è definita come *"la scienza e le attività connesse all'identificazione, comprensione e prevenzione degli effetti avversi e di qualsiasi altro problema correlato all'uso di farmaci"* ⁽⁶⁾.

La FV è meglio identificata come la quarta ed ultima fase del lungo ed articolato processo di sviluppo clinico di una nuova entità molecolare (fase *post-marketing*) e consiste nel processo di monitoraggio del farmaco nelle sue reali condizioni d'uso, avente come *focal point* quello di ampliare le conoscenze sul profilo di efficacia e sicurezza ottenute durante i *Randomized Controlled Trials* (RCTs), molto validi nel dimostrare l'efficacia di un determinato trattamento ma non sufficienti a delineare con esattezza il profilo rischio/beneficio della molecola in studio. L'attuazione di un monitoraggio sistematico del profilo di tollerabilità del nuovo farmaco nel corso della fase *post-marketing* permette di superare i limiti degli RCTs, quali il breve tempo di osservazione, la ridotta numerosità del campione di pazienti, l'esclusione delle popolazioni fragili (neonati, anziani e donne in stato di gravidanza) e di pazienti con comorbidità e/o in politerapia, che rendono impossibile identificare tutte le ADR associate al farmaco in studio.

La farmacovigilanza, si avvale secon-

do le linee guida ICH-E2D, di numerosi strumenti, ciascuno dei quali con proprie caratteristiche metodologiche:

- **sorveglianza passiva**, che include il sistema di segnalazione spontanea, *case reports* e *case series*;
- **segnalazione stimolata**, che comprende tutte le metodiche aventi lo scopo di incoraggiare e facilitare le segnalazioni di sospette ADR da parte degli operatori sanitari e dei cittadini, in ambienti specifici come ospedali, farmacie territoriali, etc.;
- **sorveglianza attiva**, che comprende l'utilizzo di siti sentinella, *drug event monitoring* e registri;
- **studi clinici**;
- **studi osservazionali comparativi**, che includono studi *cross-sectional*, caso-controllo e di coorte;
- **studi descrittivi**, che includono la storia naturale della patologia e *drug utilization studies*.

Il metodo più impiegato nella sorveglianza passiva *post-marketing* è il sistema di segnalazione spontanea. Una segnalazione spontanea è una comunicazione non sollecitata, fatta dagli operatori sanitari o dai pazienti all'Autorità Regulatoria, che descrive una o più ADR in un paziente che ha assunto uno o più farmaci.

Tuttavia le segnalazioni spontanee presentano degli svantaggi legati al fenomeno dell'*under-reporting*, alla variabilità del dato segnalato ed alla mancanza di contestualizzazione dell'informazione.

Nell'ambito della SM, esemplare è il caso di daclizumab, anticorpo monoclonale approvato dalla FDA a luglio 2016 per il trattamento della SM-RR ad alta attività di malattia, che espleta la propria azione farma-

cologica legandosi alla subunità α (CD25) del recettore dell'interleuchina-2 delle cellule T attivate e regolatorie (CD4+, CD25+, FoxP3+) ⁽⁷⁾. Esso modula il segnale dell'IL-2 bloccando il segnale del recettore dell'IL-2 ad alta affinità, CD25-dipendente. Gli effetti fondamentali di tale modulazione della via del segnale dell'IL-2, potenzialmente correlati nella SM agli effetti terapeutici di daclizumab, comprendono l'antagonismo selettivo delle risposte delle cellule T attivate e l'espansione delle cellule immunoregolatrici CD56bright Natural Killer (NK), che hanno mostrato di diminuire selettivamente i linfociti T attivati. L'approvazione all'immissione in commercio si è basata sui risultati di quattro studi registrativi di Fase IIA, condotti utilizzando daclizumab in pazienti SM-RR e SM-SP resistenti ai precedenti trattamenti ⁽⁸⁾, e su tre studi randomizzati, controllati, multicentrici di Fase IIB ⁽⁹⁾. Nel corso di tali studi, daclizumab ha mostrato un buon profilo di sicurezza. Gli eventi avversi più comuni sono stati infezioni e transitori aumenti della funzionalità epatica e della bilirubina. Sono stati, inoltre, segnalati un caso di car-

cinoma della cervice uterina, due casi di carcinoma mammario, due casi di melanoma ed un caso di pseudomixoma del peritoneo ⁽⁷⁻¹⁰⁾.

Nonostante i dati registrativi, a marzo 2018 daclizumab è stato ritirato dal commercio in seguito alla segnalazione spontanea di 12 casi di encefalite immunomediata, inclusi casi di encefalite da anticorpi contro il recettore N-metil-D-aspartato (NMDA), tra cui 3 decessi ⁽¹¹⁾. L'annuncio EMA è arrivato poco dopo il ritiro spontaneo da parte dell'Azienda farmaceutica.

Conclusioni

Il *pre-marketing risk assessment* non è sufficiente a garantire la tutela della salute pubblica, motivo per il quale è stata introdotta una nuova legislazione in materia di farmacovigilanza (Dir. 2010/84/EU) che si impegna, mediante l'utilizzo di strumenti quali piani di gestione dei rischi, studi *post-autorizzativi*, gestione dei segnali a livello dell'UE e rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza dei farmaci, nel cambiare significativamente il modello di azione della FV, che da reattivo e non anticipatorio è passato a proattivo e predittivo

che valuta costantemente il profilo rischio/beneficio dei farmaci, introducendo regole volte a rafforzare la possibilità di identificazione del segnale e a rendere più veloce l'iter delle procedure europee per far fronte ai problemi di sicurezza dei medicinali. Nel nuovo paradigma della farmacovigilanza, il monitoraggio del rischio, l'elusione e la mitigazione/correzione dello stesso richiedono chiari piani proattivi per la raccolta e l'analisi dei dati e per la comunicazione tra tutte le parti, compresi i pazienti e le loro famiglie. Pertanto, la FV attiva mira, tramite una serie di attività programmate anche di natura farmaco-epidemiologica, alla valutazione del profilo di sicurezza del farmaco nelle sue reali condizioni d'uso, rappresentando uno strumento essenziale per l'approfondimento ed il costante aggiornamento sul profilo di tollerabilità dei farmaci. Sulla base di tali premesse, l'obiettivo futuro nella SM, come nell'intero panorama sanitario, è quello di migliorare le conoscenze relative al profilo di sicurezza dei farmaci utilizzati e la condivisione del dato clinico-epidemiologico tra il personale medico e paramedico ■

Bibliografia

- Giovannoni G, Turner B, Gnanapavan S, et al. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord*. 2015;4(4):329-33.
- Goodin DS. The epidemiology of multiple sclerosis: insights to disease pathogenesis. *Handb Clin Neurol*. 2014; 122:231-66.
- Trojano M, Paolicelli D, Tortorella C, et al. Natural history of multiple sclerosis: have available therapies impacted long-term prognosis? *Neurol Clin*. 2011;29(2):309-21.
- Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al; FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362(5):387-401.
- Giovannoni G. Personalized medicine in multiple sclerosis. *Neurodegener Dis Manag*. 2017;7(6s):13-17.
- Pharmacovigilance: Ensuring the Safe Use of Medicines - WHO Policy Perspectives on Medicines, No. 009, October 2004.
- Milo R. The efficacy and safety of daclizumab and its potential role in the treatment of multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2014;7(1):7-21.
- Bielekova B, Richert N, Howard T, et al. Humanized anti-CD25 (daclizumab) inhibits disease activity in multiple sclerosis patients failing to respond to interferon beta. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(23):8705-8.
- Wynn D, Kaufman M, Montalban X, et al; CHOICE investigators. Daclizumab in active relapsing multiple sclerosis (CHOICE study): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled, add-on trial with interferon beta. *Lancet Neurol*. 2010;9(4):381-90.
- Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al; DEFINE Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012;367(12):1098-107.
- The Lancet. End of the road for daclizumab in multiple sclerosis. *Lancet*. 2018;391(10125):1000.

La via ottica nella multipla pediatrica

Monica Margoni

Centro Regionale Sclerosi Multipla, Università degli Studi di Padova

Introduzione

La sclerosi multipla (SM) pediatrica (definita quando l'esordio clinico avviene prima dei 18 anni) rappresenta circa il 3-10% di tutti i casi di SM. Il decorso clinico della SM pediatrica differisce da quello dell'adulto sia per la frequenza di ricadute cliniche, sia per il recupero funzionale che ne consegue. Infatti, numerosi studi hanno riportato un tasso di ricaduta 2-3 volte più elevato rispetto alla SM con esordio nell'età adulta ed un raggiungimento della disabilità ad un'età più precoce, sebbene la progressione sia più lenta ⁽¹⁾.

Comprendere, e monitorare, i meccanismi di neurodegenerazione che sottendono la progressione di disabilità, risulta quindi essenziale per lo sviluppo di strategie di neuroprotezione nei bambini/adolescenti con SM.

La via ottica è frequentemente colpita nella SM. La neurite ottica (NO) si può presentare sia all'esordio clinico, sia durante la storia naturale di malattia. La neurite ottica retrobulbare (NORB) rappresenta una delle manife-

stazioni cliniche più frequenti all'esordio di malattia nella SM pediatrica ⁽²⁾. Studi autoptici hanno inoltre dimostrato lesioni a carico della via ottica in pazienti che non hanno mai riportato sintomatologia clinica compatibile con NO ⁽³⁾.

La via ottica, essendo formata sia da sostanza bianca (nervi ottici, radiazione ottica), sia da sostanza grigia (corteccia visiva, nuclei genicolati laterali), rappresenta quindi un modello anatomicamente e funzionalmente ben definito per studiare la complessa relazione esistente tra infiammazione e neurodegenerazione.

In particolare, la via ottica anteriore (nervo ottico, chiasma e tratto ottico) può essere indagata, oltre che attraverso il *fundus oculi*, i Potenziali Evocati Visivi (PEV) e lo studio del campo visivo, anche tramite una metodica morfologica non invasiva di recente introduzione, la tomografia a coerenza ottica (OCT, *Optical Coherence Tomography*). La via ottica posteriore (radiazione ottica e corteccia visiva), invece, può essere studiata tra-

mite tecniche di risonanza magnetica nucleare (RMN) convenzionali ed avanzate.

Anatomia della via ottica

La via ottica è formata da una catena di quattro neuroni:

- le cellule fotorecetttrici
- i neuroni bipolari
- le cellule ganglionari, i cui assoni formano lo strato delle fibre nervose della retina (RNFL) e quindi il nervo ottico, il chiasma e il tratto ottico
- i neuroni del nucleo genicolato laterale (NGL), che con i loro assoni costituiscono la radiazione ottica che giunge alla corteccia visiva.

La retina è una membrana nervosa sensitiva, estroflessione del diencefalo, composta da due strati: esternamente si trova lo strato pigmentato, internamente lo strato neuronale. I due strati sono adesi tra loro solamente a livello della papilla e dell'ora serrata, che a sua volta divide la retina in due porzioni funzionalmente distinte: la *pars optica*, posteriore, costituita dagli strati nervosi fotosensi-

bili e dall'epitelio pigmentato, e la pars cieca, anteriore, costituita esclusivamente da epitelio pigmentato.

Microscopicamente, la retina è una struttura stratificata nella quale si individuano dieci strati concentrici, che dall'esterno verso l'interno sono:

- Epitelio pigmentato
- Strato dei fotorecettori: coni e bastoncelli
- Membrana limitante esterna
- Strato nucleare esterno (ONL)
- Strato plessiforme esterno (OPL)
- Strato nucleare interno (INL)
- Strato plessiforme interno (IPL)
- Strato delle cellule ganglionari (GCL)
- Strato delle fibre nervose retiniche (RNFL)
- Membrana limitante interna.

I coni ed i bastoncelli sono le cellule fotorecetrici e reagiscono alla luce in condizioni diverse. I coni sono responsabili dell'acuità visiva e della visione diurna (visione cromatica), i bastoncelli della visione in condizioni di scarsa luminosità (visione scotopica). Le cellule fotorecetrici si localizzano sull'epitelio pigmentato, costituito da cellule cilindriche ricche di melanina. Questo strato è responsabile del trofismo dei fotorecettori; infatti, lo scollamento dello strato dei coni e dei bastoncelli dall'epitelio pigmentato determina la loro atrofia e, conseguentemente, porta a cecità.

I fotorecettori rappresentano il primo neurone della via ottica, il cui *soma* risiede nello strato nucleare esterno. A livello dello strato plessiforme esterno si trovano le sinapsi tra fotorecettori e cellule bipolari, mentre le connessioni trasversali sono garantite dalle cellule orizzontali. Le cellule bipolari, poi, contraggono sinapsi con le cellule ganglionari, il cui *soma* è localizzato nello strato omonimo.

Gli assoni delle cellule ganglionari retiniche entrano nello strato delle fibre

nervose della retina (posto internamente al gangliare) e attraverso questo vanno a formare, in corrispondenza della papilla ottica, il nervo ottico. I loro dendriti entrano invece in sinapsi con le cellule amacrine e con le cellule bipolari dello strato plessiforme interno, situato esternamente, attraverso il quale ricevono informazioni visive raccolte dalle cellule recettoriali della retina (cellule dei coni e bastoncelli). Il nervo ottico, essendo formato dalla convergenza degli assoni delle cellule ganglionari, è considerato un'estroflessione del SNC. La lunghezza del nervo ottico varia da 45 a 50 mm, a seconda della posizione del chiasma ottico. Si distinguono quattro parti:

- intraoculare, di circa 0.5 mm
- orbitaria, di circa 25 mm
- intracanalicolare, di 7 mm
- intracranica, lunga circa 10 mm.

Il segmento intraoculare è composto dagli assoni delle cellule ganglionari retiniche che convergono nella papilla ottica. Gli assoni delle cellule ganglionari si uniscono per formare il tratto intraorbitario del nervo ottico, attraversano la lamina cribrosa, acquisiscono la guaina mielinica e proseguono all'interno del canale ottico (tratto intracanalicolare). Dopo l'emergenza dal canale, i due nervi procedono per circa 10 mm e, a livello della sella turcica, le fibre retiniche provenienti dall'emiretina nasale decussano e si uniscono alle fibre temporali del nervo ottico controlaterale, formando così il chiasma ottico. Posteriormente al chiasma, originano i due tratti ottici che veicolano le informazioni provenienti dall'emiretina temporale omolaterale e dall'emiretina nasale controlaterale. I tratti ottici si dirigono posteriormente e lateralmente, aggirando i peduncoli cerebrali, e contraggono sinapsi a livello del NGL.

A livello del NGL, il 90% delle fibre del tratto ottico entra in sinapsi con il quarto neurone della via ottica.

Il restante 10% procede caudalmente e medialmente senza interruzioni fino ai collicoli superiori, costituendo il substrato anatomico dei riflessi del tronco. Dal NGL originano gli assoni che formano le radiazioni ottiche di Gratiolet.

Le radiazioni ottiche sono costituite da due fasci di fibre nervose, una per ciascun emisfero, che giungono senza interruzioni sino alla corteccia visiva primaria del lobo occipitale, passando per i lobi parietale e temporale. Il fascio parietale forma l'ansa di Baum, che transita nel braccio retrolenticolare della capsula interna e si dirige al di sopra della scissura calcarina. Il fascio temporale, invece, si dirige anteriormente e lateralmente per poi piegare posteriormente e superiormente (*Meyer's loop*), gira intorno al corno temporale del ventricolo laterale e si porta al di sotto della scissura calcarina, percorrendo il tronco del lobo temporale (*temporal stem*).

La corteccia visiva primaria, detta anche area visiva 1 o area 17 della classificazione di Brodmann, occupa i labbri superiore e inferiore della scissura calcarina.

Tomografia a coerenza ottica (OCT)

La tomografia a coerenza ottica è una tecnica di indagine morfologica non invasiva, riproducibile, poco costosa e ben tollerata, in grado di ottenere, *in vivo*, informazioni qualitative e quantitative della retina ⁽⁴⁾ e per queste proprietà è stata paragonata ad una biopsia retinica *in vivo* ⁽⁵⁾.

Questa tecnica ha trovato applicazione nello studio della SM dalla fine degli anni '90.

L'OCT, inoltre, viene utilizzata nel-

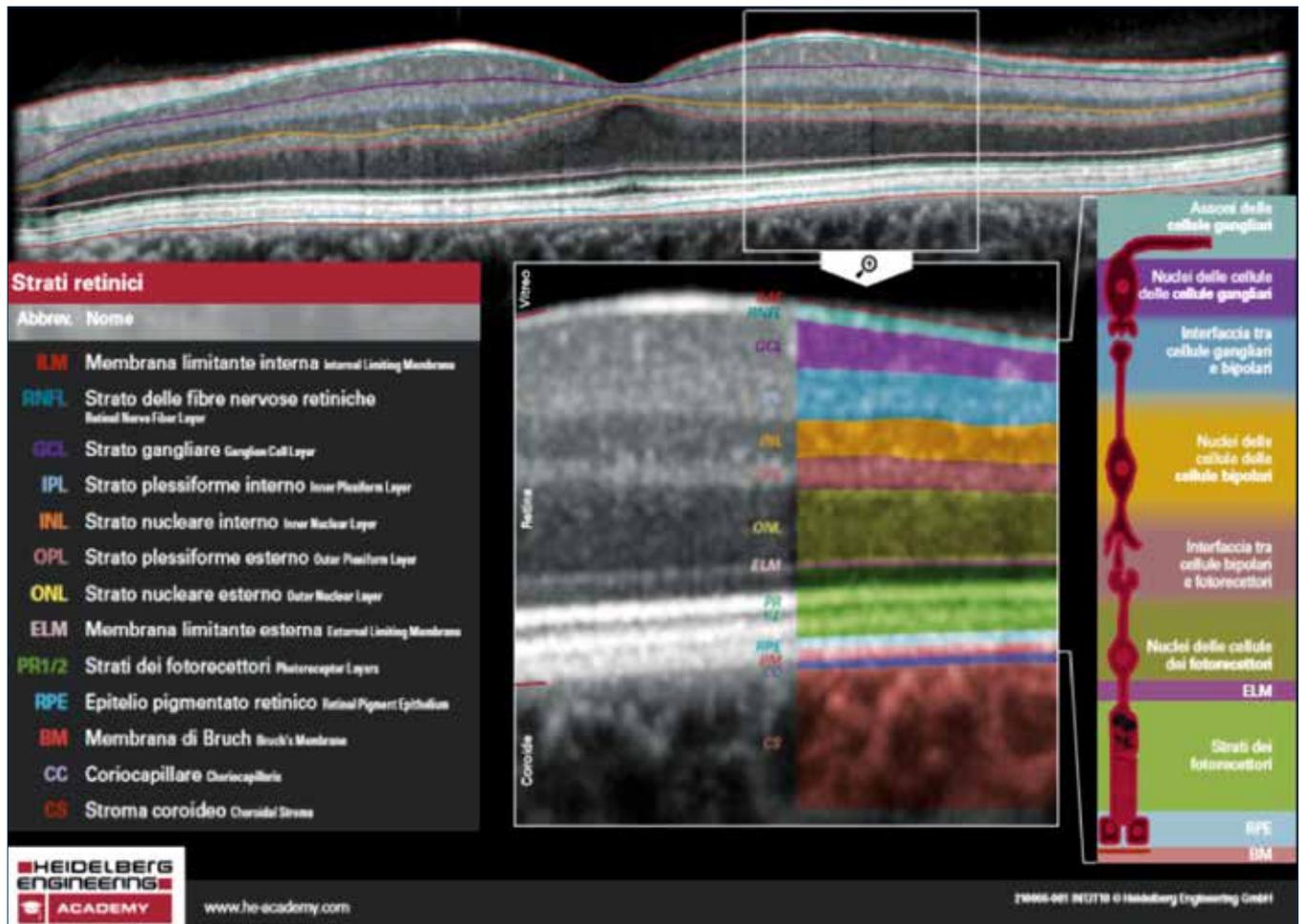


Figura 1. Scansione OCT centrata sulla fovea e ingrandimento che illustra la riproduzione dei 10 strati retinici. Adattato da SPECTRALIS®HRA+OCT, manuale d'uso. (Heidelberg Engeneering, Heidelberg, Germany).

la diagnosi e nel *follow-up* di numerose neuropatie ottiche (compressive, infiltrative, tossiche) e nella diagnosi differenziale di queste ultime con le retinopatie (corioretinopatia sierosa centrale, occlusione arteriosa e venosa retinica, glaucoma) (6-8). L'OCT sfrutta un raggio di luce a bassa coerenza e analizza la luce riflessa dai tessuti per ottenere delle immagini in sezione della retina (tomogramma).

Un *software*, in seguito, ricostruisce l'immagine della retina o del nervo ottico in 2D (*time domain*, TD-OCT) o in 3D e permette di distinguere tutti i 10 strati retinici con un margine d'errore di circa 4-6 μm (9) (Fig.1). Tra questi strati l'RNFL è stato quello maggiormente studiato in varie patologie del sistema nervoso centrale,

inclusa la SM, perché è composto dagli assoni, privi di mielina, delle cellule retiniche ganglionari situate nello strato sottostante (GCL), che convergono a livello del disco ottico per formare il disco ottico (4).

Gli studi ad oggi pubblicati sulla SM pediatrica suggeriscono la presenza di alterazioni simili a quelle riportate in letteratura per i pazienti con esordio nell'età adulta.

Infatti, nel 2017 Graves *et al.* hanno riportato una riduzione del volume del GCL nei pazienti pediatrici senza storia di neurite ottica, suggerendo un *pattern* di danno retinico subclinico simile a quello riportato nell'adulto. Lo stesso studio ha osservato che gli occhi dei pazienti con storia pregressa di neurite ottica presentano vo-

lumi di GCL inferiori del 26% rispetto agli occhi non affetti da neurite ottica ($p < 0.001$) (10). Alcuni autori, inoltre, hanno osservato una riduzione dello spessore dell'RNFL e del GCIP (GCL+IPL) sia negli occhi affetti da neurite ottica, sia in quelli non affetti (11-13), già in seguito al primo evento clinico suggerendo che, come nella controparte adulta, i bambini/adolescenti con SM siano vulnerabili ad un danno assonale subclinico già nelle prime fasi di malattia.

Tuttavia, ad oggi, non sono stati ancora condotti studi longitudinali che siano andati ad esplorare la variazione dei parametri dell'OCT nel tempo e la loro correlazione con parametri clinici e neuroradiologici. Per tale ragione non è ancora possibile interpretare il

valore prognostico di questi parametri nella popolazione di pazienti affetta da SM pediatrica.

Processi neurodegenerativi e infiammatori a carico della via ottica

Negli ultimi due decenni, la ricerca si è concentrata sullo studio della via ottica per indagare la complessa relazione tra i processi neurodegenerativi e infiammatori che agiscono nella SM. In particolare, il frequente riscontro di atrofia retinica, anche in assenza di neurite ottica, ha portato all'elabora-

zione di diverse ipotesi patogenetiche. È stato ipotizzato che meccanismi di degenerazione trans-sinaptica, sia retrograda che anterograda, siano responsabili della trasmissione del danno dalla via ottica anteriore alla posteriore e viceversa.

Nel modello di degenerazione trans-sinaptica retrograda, un danno alla via ottica posteriore si trasmetterebbe per via trans-sinaptica alla retina, con conseguente atrofia degli strati retinici interni; viceversa, nel modello di degenerazione trans-sinaptica anterograda, un episodio di neurite ottica

potrebbe indurre a distanza di tempo una degenerazione a carico della via visiva posteriore (Fig.2).

Infatti, diversi sono gli studi condotti sulla SM con esordio nell'adulto che hanno documentato come nei pazienti affetti da neurite ottica, il danno della via ottica anteriore si traduca in un danno sia nella radiazione ottica, sia nella corteccia visiva⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

Contro l'ipotesi dell'esistenza di meccanismi di degenerazione trans-sinaptica, altri studi hanno dimostrato come il danno a carico del nervo ottico si trasmetta al tratto ottico (de-

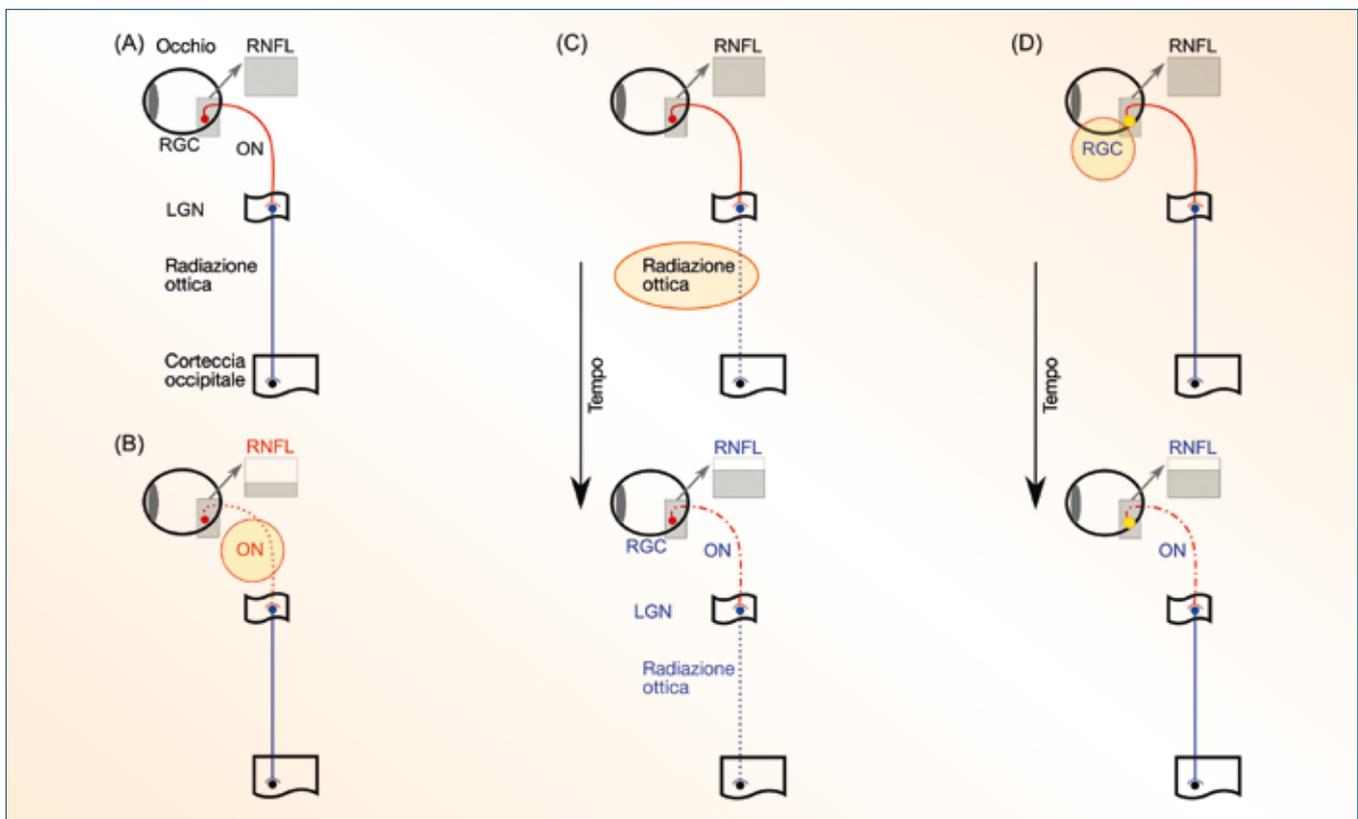


Figura 2. Un modello delle possibili correlazioni tra RNFL e SM. (A) Uno schema semplificato della via ottica umana. Dal GCL dipartono assoni amielinici che formano il RNFL (in grigio); tali fibre attraversano la sclera, diventano quindi mieliniche e formano il nervo ottico fino a giungere (previa decussazione delle fibre temporali nel chiasma, non mostrato) al corpo genicolato laterale (lateral geniculate nucleus, LGN) dove traggono sinapsi con il secondo neurone della via. Da qui dipartono assoni che attraversano la sostanza bianca profonda (radiazioni ottiche) per raggiungere la corteccia occipitale. (B) Nella SM, la neurite ottica provoca una perdita assonale diretta e acuta a carico del nervo ottico (linea rossa tratteggiata), con conseguente assottigliamento dell'RNFL. (C) Nella SM, lesioni all'interno delle radiazioni ottiche (linea blu tratteggiata) non determinano immediatamente un assottigliamento dell'RNFL, bensì causano una riduzione dell'RNFL in cronico mediante un meccanismo neurodegenerativo trans-sinaptico attraverso il LGN. Con il tempo, infatti, la degenerazione assonale trans-sinaptica provoca una modesta perdita assonale a livello del nervo ottico (linea rossa tratteggiata) e una lieve riduzione dell'RNFL (riquadro grigio). (D) La progressiva perdita di cellule ganglionari retiniche (RGCs) (punto giallo) è il probabile risultato di cambiamenti cronici nelle stesse vie ottiche anteriori nella SM e provoca una modesta riduzione dell'RNFL (casella grigia). Si noti che (C) e (D) si verificano in assenza di una neurite ottica. Adattata da Petzold A et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2010;9(9):921-32.

generazione walleriana), ma non proceda sino alla radiazione ottica⁽¹⁷⁾. Nel 2019 Datta *et al.*⁽¹⁸⁾ hanno condotto uno studio su una coorte di 20 pazienti con SM ad esordio pediatrico, con una durata di malattia di 3,1 anni. In questo studio gli Autori hanno esplorato le correlazioni esistenti tra i parametri di OCT, il danno macroscopico e microscopico (indagato tramite *Diffusion Tensor Imaging*) della radiazione ottica, ed il volume della corteccia visiva e globale. Dall'oro studio emerge che i parametri di OCT non correlano né con l'atrofia

cerebrale globale, né con lo spessore della corteccia visiva, né con i parametri di diffusione nella radiazione ottica. Gli Autori hanno dimostrato, tuttavia, che il carico lesionale in T2 nella radiazione ottica correla con una diminuzione dei valori di *Fractional Anisotropy* (FA) nella radiazione ottica e che questa si associa ad una riduzione dello spessore della corteccia visiva. Pertanto, questo studio non ha supportato l'esistenza di meccanismi di degenerazione trans-sinaptica nella popolazione di SM ad esordio pediatrico.

Conclusioni

Ulteriori studi con una ampia coorte di pazienti sono necessari per comprendere la complessa relazione fra neuro-degenerazione ed infiammazione che sottende il danno della via ottica nella SM pediatrica. In particolare, studi longitudinali sono necessari per comprendere la correlazione dei parametri di OCT con i parametri clinici e neuroradiologici. In quest'ottica, l'OCT potrebbe rappresentare una metodica con un potenziale valore prognostico e di utilità nel monitoraggio dei pazienti affetti da SM pediatrica ■

Bibliografia

- Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, et al. Adult Neurology Departments KIDMUS Study Group. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med.* 2007;356(25):2603-13.
- Iaffaldano P, Simone M, Lucisano G, et al; Italian iMedWeb Registry and the MSBase Registry. Prognostic indicators in pediatric clinically isolated syndrome. *Ann Neurol.* 2017;81(5):729-39.
- Ikuta F, Zimmerman HM. Distribution of plaques in seventy autopsy cases of multiple sclerosis in the United States. *Neurology.* 1976;26(6 PT 2):26-8.
- Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science.* 1991;254(5035):1178-81.
- Petzold A, de Boer JF, Schippling S, et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2010;9(9):921-32.
- Bayhan HA, Aslan Bayhan S, Celikbilek A, et al. Evaluation of the chorioretinal thickness changes in Alzheimer's disease using spectral-domain optical coherence tomography. *Clin Exp Ophthalmol.* 2015;43(2):145-51.
- Garcia-Martin ES, Rojas B, Ramirez AI, et al. Macular Thickness as a Potential Biomarker of Mild Alzheimer's Disease. *Ophthalmology.* 2014;121(5):1149-51.e3.
- Sergott RC, Frohman E, Glanzman R, Al-Sabbagh A; OCT in MS Expert Panel. The role of optical coherence tomography in multiple sclerosis: expert panel consensus. *J Neurol Sci.* 2007;263(1-2):3-14.
- Wu H, de Boer JF, Chen TC. Reproducibility of retinal nerve fiber layer thickness measurements using spectral domain optical coherence tomography. *J Glaucoma.* 2011;20(8):470-6.
- Graves JS, Chohan H, Cedars B, et al. Sex differences and subclinical retinal injury in pediatric-onset MS. *Mult Scler.* 2017;23(3):447-55.
- Waldman AT, Liu GT, Lavery AM, et al. Optical coherence tomography and visual evoked potentials in pediatric MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2017;4(4):e356.
- Yeh EA, Marrie RA, Reginald YA, et al; Canadian Pediatric Demyelinating Disease Network. Functional-structural correlations in the afferent visual pathway in pediatric demyelination. *Neurology.* 2014;83(23):2147-52.
- Wilbur C, Reginald YA, Longoni G, et al; Canadian Pediatric Demyelinating Disease Network. Early neuroaxonal injury is seen in the acute phase of pediatric optic neuritis. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;36:101387.
- Audoin B, Fernando KT, Swanton JK, et al. Selective magnetization transfer ratio decrease in the visual cortex following optic neuritis. *Brain.* 2006;129(Pt 4):1031-9.
- Gabilondo I, Martinez-Lapiscina EH, Martinez-Heras E, et al. Trans-synaptic axonal degeneration in the visual pathway in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2014;75(1):98-107.
- Rocca MA, Mesaros S, Preziosa P, et al. Wallerian and trans-synaptic degeneration contribute to optic radiation damage in multiple sclerosis: a diffusion tensor MRI study. *Mult Scler.* 2013;19(12):1610-7.
- Raz N, Bick AS, Ben-Hur T, Levin N. Focal demyelinating damage and neighboring white matter integrity: an optic neuritis study. *Mult Scler.* 2015;21(5):562-71.
- Datta R, Sollee JR, Lavery AM, et al. Effects of optic neuritis, T2 lesions, and microstructural diffusion integrity in the visual pathway on cortical thickness in pediatric-onset multiple sclerosis. *J Neuroimaging.* 2019;29(6):760-70.

STAY TUNED

AGGIORNAMENTI SULLA TERAPIA DELLA
SCLEROSI MULTIPLA A PORTATA DI CLICK



Leggi il QRcode del tuo store e scarica l'app sul tuo dispositivo!



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

MediMay
COMMUNICATION

La narrazione autobiografica che cura: implicazioni della narrazione del Sé nella malattia

Annalisa Lattuada

U.O.C. Neurologia - Centro Sclerosi Multipla, Ospedale Valduce, Como

“Nel momento in cui la mia attenzione si sposta dall'ordine regolare delle righe scritte e segue la mobile complessità che nessuna frase può contenere o esaurire, mi sento vicino a capire che dall'altro lato delle parole c'è qualcosa che cerca di uscire dal silenzio, di significare attraverso il linguaggio, come battendo colpi su un muro di prigione”⁽¹⁾

I recenti approcci biografici e narrativi evidenziano come la nostra vita sia continuamente intrecciata alle narrazioni, alle storie che ci raccontiamo e ci vengono raccontate, a quelle che sogniamo o immaginiamo o che ci piacerebbe poter narrare. Viviamo immersi nella narrazione ripensando e soppesando il senso delle nostre azioni passate, anticipando i risultati dei progetti futuri, elaborando il nostro esserci nel *qui ed ora*.

L'arte del narrare è antica quanto l'uomo. Roland Barthes l'assimila alla vita: è *“come la vita, esiste di per sé, è intenzionale, trans-storica e trans-culturale”⁽²⁾*.

Per Bruner, *“la narrazione è fondamentale a livello individuale e culturale, in quanto l'essere umano avrebbe un'attitudine o pre-*

disposizione ad organizzare l'esperienza in forma narrativa”⁽³⁾. Ogni individuo, infatti, secondo Bruner, sente il bisogno di definirsi come soggettività dotata di scopi e intenzionalità e ricostruisce gli avvenimenti della propria vita in modo tale che siano allineati con questa idea di sé. In altre parole, attraverso le strutture narrative gli individui costruiscono le proprie realtà e nel contempo significano e danno forma alle conoscenze e alle esperienze, ovvero creano la propria identità. Per dirla con Umberto Eco, una ragione dell'essere della narrazione sta nella sua capacità di *“dar forma al disordine dell'esperienza”⁽⁴⁾*. Nella narrazione, non solo le azioni e gli eventi della vita trovano un posto e un significato, ma anche il narratore definisce e posiziona la propria identità all'interno del racconto. Come dimostrano anche gli studi sulla *dysnarratività*, associata a sindromi quali Korsakov o Alzheimer, il processo di costruzione dell'identità sembra arrestarsi in assenza della capacità di narrare, il che suggerisce che gli individui privati della capacità di costruire narrazioni smarriscono il loro senso d'identità e, dunque, il loro Io. Il contesto relazionale tende ad attivare il

pensiero narrativo, che è un racconto mentale di eventi con un contenuto sociale costituito essenzialmente da due categorie di elementi: azioni e intenzioni. Per quanto riguarda le azioni, ciò che si narra è dinamico e si muove nello spazio e nel tempo. Inoltre, le azioni si ricollegano ad un soggetto da cui discendono credenze e aspettative (intenzioni); queste ultime sono la chiave di lettura che collega diverse azioni. La narrazione, quale modalità fondamentale per accedere all'universo simbolico-culturale, si esplicita nel momento in cui ci troviamo di fronte ad una situazione di incongruenza di un evento rispetto alle nostre aspettative. Per riuscire ad attribuire un senso a tale incongruenza, ci raccontiamo e riportiamo all'altro la nostra storia. Bruner ha definito le proprietà distintive o caratteristiche del pensiero narrativo, al quale attribuisce un ruolo fondamentale nella costruzione narrativa della realtà e nell'organizzazione dell'esperienza nel mondo. Tali proprietà della narrazione sono:

- **sequenzialità**: gli avvenimenti sono organizzati secondo una sequenza di tipo spazio-temporale;

- **specificità:** il contenuto della narrazione fa riferimento ad un episodio specifico;
- **intenzionalità:** i personaggi devono essere mossi da una specifica intenzione che guida l'azione;
- **opacità referenziale:** il narrante tende a descrivere rappresentazioni di eventi, piuttosto che fatti obiettivi. Ad una narrazione, infatti, non si richiede di essere vera, ma verosimile, cioè possibile;
- **componibilità ermeneutica:** le varie parti della narrazione sono legate al tutto, dal quale dipende l'interpretazione fornita;
- **violazione della canonicità:** presenza di eventi inattesi che rompono la *routine*;
- **composizione pentadica:** in ogni storia esistono almeno cinque elementi: un attore che compie un'azione con un certo strumento, per raggiungere uno scopo in una determinata situazione;
- **incertezza:** nasce dall'espressione di un punto di vista tra i tanti possibili, ossia quello del narratore;
- **appartenenza ad un genere:** coincide con una categoria letteraria che guida il modo di raccontare i contenuti.

Malattia e narrazione

La malattia è una “frattura biografica” che interrompe con un “prima” e un “dopo”, il flusso lineare della nostra esistenza ⁽⁵⁾. Come scrive Broyard, “*il racconto della propria storia sembra essere una reazione naturale alla malattia. Le persone sanguinano storie e io sono diventato una banca del sangue*” ⁽⁶⁾. Per il soggetto la malattia è vissuta sul corpo e nel corpo, non come oggetto fisico o stato biologico, ma come una parte essenziale di Sé. Più gli eventi “toccano il corpo” e sono emotivamente salienti, più assumono rilevanza cognitiva. Di fatto, le storie più interessanti sono quelle che minacciano le nostre cornici di riferimento e ci costringono a riaggiornarle. Le narrazioni di malattia non si limitano a descrivere i vissuti del paziente ma contribuiscono a determinare l'esperienza che egli farà dei propri sintomi e della propria

sofferenza. Kleinman ⁽⁷⁾ a questo proposito afferma che: “*Il racconto della malattia è una storia che il paziente racconta, e che anche i suoi cari raccontano per dare coerenza ai vari eventi e al corso della sofferenza a lungo termine. Le linee della trama, le metafore e i dispositivi retorici che strutturano il racconto della malattia emergono dai modelli culturali e personali per disporre le esperienze in modo sensato e per riuscire a comunicare davvero quei significati*”. Il paziente, come suggerito da Frank, “*che trasforma la malattia in storia, trasforma il Fato in esperienza*.”

Nel 1995 Frank ⁽⁸⁾ propose tre modelli di narrazione e di trama della malattia che spesso si sovrappongono l'un l'altro.

Il primo modello narrativo è definito *restitution narrative*. È la forma predominante di narrazione di malattia e di salute e sottende la linea narrativa di base: “ieri ero sano, oggi sono malato, ma domani sarò nuovamente sano”. Possiamo definirla una posizione orientata verso la guarigione, verso il ritorno ad uno stato di salute.

Un secondo modello narrativo della malattia è quello del *chaos narrative*, che manca di una struttura narrativa forte: gli eventi sono raccontati senza una palese sequenza o causalità. La narrazione caotica è definibile come un'antinarrazione perché mancano le parole per esprimerla. “*Il caos - sostiene Frank - è un buco nel discorso, che costringe a parlare sempre più velocemente per cercare di nascondere la sofferenza con le parole*”.

Il terzo modello narrativo è quello della *quest narrative*, la narrazione di ricerca. I soggetti intendono la loro sofferenza come parte di quel viaggio che è la loro vita, vedono la malattia come un'opportunità, un viaggio che diventa ricerca. È una storia di scoperta e di apprendimento, in quanto la persona malata non sarà più la stessa: gli avverbi temporali “prima” e “poi” sottolineano il cambiamento, evidenziando esperienze quasi opposte. Nel narrare la propria vita il soggetto descriverà l'arri-

vo della malattia come un “punto zero”: al termine della ricerca il narratore non troverà più la stessa vita e lo stesso mondo che c'era prima della malattia.

Frequente è il ricorso, spontaneo o guidato, all'utilizzo di metafore ⁽⁹⁾ per descrivere l'irrompere della malattia nell'esistenza o la propria condizione sintomatica: malattia come sentenza, onda che travolge, trappola o malattia come colpa, lotta contro il mostro, compagna di viaggio.

Dal contenuto delle narrazioni dei pazienti emergono spesso materiali di cui i pazienti stessi non erano consci in precedenza: Charon ⁽¹⁰⁾, pioniere ed esponente principale dell'approccio della Medicina narrativa, non parla di sentimenti ma di una separazione inconscia tra il corpo malato e il Sé, una separazione corporea che deve essere riequilibrata e ricomposta tramite la narrazione. Attraverso la narrazione autobiografica il paziente forma una propria identità, unica e distinta dalle esperienze altrui, dove assume una nuova consapevolezza fatta di esperienze, emozioni, pensieri che attribuiscono alla formazione di un Sé. Il disagio fisico di un paziente malato influisce ed influenza la sua mente fino a portarlo a ripensare e riconsiderare il valore delle cose, il rapporto con gli altri, il suo posto nel mondo, nella società, nella famiglia (riformulazione cognitiva e valoriale). Quando i pazienti si ritrovano ad affrontare una malattia, il punto di vista nei loro racconti cambia direzione, compie una deviazione. La malattia e le sue possibili e spesso inevitabili conseguenze sono il fulcro attorno al quale gli eventi quotidiani deviano in modo brusco e inatteso ponendo il singolo dinnanzi all'angoscia, alla difformità, all'affacciarsi del pensiero della dipendenza o della morte. Il paziente malato vede cambiare drasticamente il proprio mondo e il proprio ruolo sociale. Se con la narrazione il paziente cerca di uscire da una condizione di isolamento, tramite l'intreccio narrativo e l'impegno ha la possibilità di far affiorare materiale inconscio

e dare un senso agli eventi ed alla malattia. Attraverso le luci e le ombre della narrazione il soggetto malato riesce a costruire una trama, un quadro d'insieme, e scoprirne il significato, può affrontare incertezze, timori e ansie associate alla propria mortalità, la più grande ombra dell'umanità.

Memoria e narrazione

Tra gli Autori che hanno esplorato il paradigma narrativo, sia come modello scientifico, sia come ambito di studi, citiamo Smorti ⁽¹¹⁾ che, partendo dalla cosiddetta "svolta narrativa nelle scienze", si indirizza sulla possibilità di sperimentazione nella Medicina narrativa, con l'intento di misurare direttamente l'influenza della pratica narrativa sul narratore, sull'interlocutore e sul loro rapporto. Un primo ambito di studi sperimentali concerne il rapporto tra emozioni, ricordo e racconto autobiografico e parte da un interrogativo: la narrazione di un evento passato produce o meno una modificazione del vissuto emotivo associato al ricordo? I risultati delle ricerche evidenziano come effettivamente questo avvenga. Infatti, con il racconto la persona percepisce nuove emozioni, spesso contrastanti con le precedenti, che portano ad arricchire il proprio vissuto emotivo e a modificare il significato del ricordo su cui si sta concentrando. Questo pro-

cesso viene definito "complessificazione", ad indicare la ricchezza e la complessità che la narrazione porta nella rielaborazione delle memorie. Attraverso la narrazione, si individua un rapporto dinamico tra il linguaggio esteriore della narrazione e il linguaggio interiore della memoria e del pensiero. In questo rapporto la narrazione-linguaggio risente del suo provenire dal pensiero-memoria, ma anche il pensiero-memoria risente del provenire dal linguaggio-narrazione ⁽¹²⁾. L'assunto di Smorti è che esistono processi dinamici tra interno-esterno e viceversa, per cui quando portiamo all'esterno un ricordo (ad esempio, raccontando qualcosa a qualcuno), questo nostro racconto trasforma potentemente il ricordo, arricchendolo di coerenza e di nuovi punti di vista, così come quando portiamo qualcosa all'interno (ad esempio, ricordiamo qualcosa di ciò che abbiamo raccontato), il nostro ricordare trasforma il testo della narrazione passata, colorandolo di emozioni, strutturandolo e rendendolo più complesso. In sintesi, il richiamare alla mente un ricordo influenza il ricordo stesso e lo modifica, anche in funzione della situazione presente. Esiste anche un ulteriore aspetto nel rapporto tra memoria e narrazione e riguarda la relazione comunicativa con l'altro, in cui assumono particolare rilevanza tutte le va-

riabili relative alla comunicazione tra narratori e ascoltatori. Questo fa sì che ciò che il narratore racconta di sé dipenderà dalle sue memorie, dagli scopi che si prefigge col racconto e, non ultimo, dalle reazioni dell'interlocutore, prima fra tutte il suo tipo di ascolto, attento o distratto.

Concludendo, Smorti asserisce che il modo di raccontare modifica il ricordo e che questo modo è influenzato dall'ascoltatore. Narrare e rinarrare permette quindi di ricostruire e dare significato ad alcune esperienze della propria vita ⁽¹²⁾. L'individuo, nel narrarsi, aumenta la consapevolezza e la conoscenza di sé, elabora gli eventi e li colloca nella sua linea evolutiva, riformula il senso del Sé evitando fratture e incongruenze. Altri studi sulle narrazioni nella malattia concludono che i ricordi di malattia attraverso la narrazione si arricchiscono emotivamente e, dopo il racconto, risultano più accessibili in memoria. Inoltre, i racconti di esperienze positive e negative di malattia sono molto diversi tra loro e producono effetti differenti sul vissuto emotivo dei pazienti. In particolare, i risultati suggeriscono che il focalizzarsi sulle esperienze negative della malattia aiuta a ridurre le emozioni negative, a favore di un vissuto maggiormente complesso, che prende in considerazione nuovi aspetti e nuove riflessioni ■

Bibliografia

1. Calvino I. Mondo scritto e mondo non scritto (1983). In Calvino I. (2002) Mondo scritto e mondo non scritto. Edizioni Mondadori, 2002.
2. Barthes R, et al. Edizioni Bompiani, 1969.
3. Bruner JS. La ricerca del significato. Per una psicologia culturale. Edizioni Bollati Boringhieri, 1992.
4. Eco U. Sei passeggiate nei boschi narrativi. Edizioni Bompiani, 1994.
5. Bury M. Chronic illness as biographical disruption. *Social Health Illn.* 1982; 4(2):167-82.
6. Brojard A. La morte asciutta. BUR Biblioteca Univ. Rizzoli, 2008.
7. Kleinman A. The Illness Narratives: Suffering, Healing, and the Human Condition. Basic Book (AZ), 1989.
8. Frank AW. The Wounded Storyteller: Body, Illness, and Ethics. University of Chicago Press, 1995.
9. Sontag S. Malattia come metafora. Cancro e Aids. Edizioni Mondadori, 2002.
10. Charon, R. Narrative medicine: Honoring the stories of illness. Oxford University Press, 2006.
11. Smorti A. Il pensiero narrativo. Giunti Editore, 1994.
12. Smorti A. Narrazioni. Cultura, memorie, formazione del sé. Giunti Editore, 2007.

RASSEGNA BIBLIOGRAFICA



a cura della Redazione

MS International Federation

COVID-19 & MS: Global Data Sharing Initiative

Dal sito della Federazione (<https://www.msif.org/>)

As the COVID-19 pandemic unfolds across the globe, the demand for data on the impact of the novel coronavirus virus on people with multiple sclerosis (MS) grows rapidly. This information is crucial for people with MS and clinicians to make evidence-based decisions on how to manage their condition during the pandemic or in case of a COVID-19 infection. MS Data Alliance and the MS International Federation with its members, are spearheading a global data sharing initiative and are calling on individuals and organisations across the global MS movement to get involved.

Nella drammatica situazione che stiamo vivendo, società scientifiche, associazioni, portali dedicati aggiornano continuamente i loro siti per fornire informazioni e raccomandazioni agli operatori sanitari e, soprattutto, alle persone con sclerosi multipla e ai loro *caregivers*. L'iniziativa della MSIF è un importante strumento per raccogliere in tempi rapidi quanti più dati possibili su come gestire la malattia nel corso della pandemia da coronavirus, che sembra purtroppo destinata a protrarsi per tempi lunghi.

Nell'emergenza, e nell'ovvia assenza di evidenze, la stessa MSIF ha pubblicato un *global advice* per supportare al meglio specialisti e malati. Le raccomandazioni sono disponibili in italiano nei siti della Società Italiana di Neurologia (SIN "Raccomandazioni globali sul COVID-19 per le persone con SM") e dell'Associazione Italiana Sclerosi Multipla (AISM "COVID-19: aggiornate le raccomandazioni per le persone con SM nel mondo"). I gruppi di lavoro di SIN e AISM, nel far proprie le indicazioni della FISM, le hanno declinate per lo specifico contesto italiano, con l'importante premessa che "si tratta di consigli che andranno rivisti e aggiornati ancora con l'evolversi della situazione e con la rac-

colta di ulteriori informazioni scientifiche".

Le persone con SM sono ovviamente soggetti "fragili". Per loro e per chi li assiste sono ancora più stringenti le raccomandazioni generali dei vari Decreti Presidenziali.

Ad esempio, occorre evitare che la persona con SM esca di casa per fare la spesa o una passeggiata. Relativamente alle terapie modificanti il decorso della malattia (DMTs), si rimanda alla lettura completa dei documenti citati, segnalando soltanto i consigli:

- di continuare il trattamento in atto;
- di contattare lo specialista curante o un altro operatore sanitario (che abbia specifiche competenze e familiarità con la cura in atto) in presenza di sintomi da infezione o di positività al tampone/test;
- di discutere con il neurologo prima di iniziare una nuova DMT, valutando in particolare il rischio COVID-19 nella regione;
- di considerare la possibilità di un trattamento non linfopenizzante (ad esempio, interferoni, glatiramer acetato, natalizumab) per coloro che stanno per iniziare una DMT ma non l'hanno ancora fatto.

Maniscalco T, et al.

First therapy choice in newly diagnosed Multiple Sclerosis patients: A multicenter Italian study

Mult Scler Relat Disord. 2020 July, 42:102059 (in progress)

Background The approval of an increasing number of disease modifying drugs for the treatment of Multiple Sclerosis (MS) creates new challenges for patients and clinicians on the first treatment choice. The main aim of this study was to assess factors impacting first therapy choice in a large Italian MS cohort.

Methods Newly diagnosed relapsing-remitting (RR) MS patients (2010-2018) followed in 24 Italian MS centres were included in the study. We evaluated the association of baseline demographics, clinical and MRI characteristics to the first treatment choice by logistic regression models applied to pre-defined binary alternatives: dimethyl fumarate vs injectables (interferon and glatiramer acetate), teriflunomide vs injectables, fingolimod vs dimethyl fumarate and fingolimod vs natalizumab.

Results We enrolled 3025 patients in the period between January 2010 and June 2018. Relapses in the previous year (OR = 2.75; $p = 0.001$), presence of spinal cord lesions (OR = 1.80; $p = 0.002$) and higher number (>9) of T2 lesions on the baseline brain MRI scan (OR = 1.65; $p = 0.022$) were the factors associated to dimethyl fumarate choice as first therapy vs an injectable drug. Older age (OR = 1.06; $p < 0.001$), male sex (OR = 2.29; $p = 0.001$) and higher EDSS (OR = 1.36; $p < 0.001$) were the factors associated with the choice of teriflunomide vs injectables. In more recent years, dimethyl fumarate (OR = 3.23; $p < 0.001$) and teriflunomide (OR = 2.53; $p < 0.001$) were chosen more frequently than injectables therapies. The main determinant for the choice of fingolimod as compared with dimethyl fumarate was a higher EDSS (OR = 1.56; $p = 0.001$), while there was a weak association with a longer disease duration ($p = 0.068$) and a longer time from onset to diagnosis ($p = 0.085$). Compared to fingolimod, natalizumab was preferred in patients with a younger age (OR = 0.95; $p = 0.003$) and higher EDSS (OR = 1.45; $p = 0.007$) and a shorter disease duration (OR = 0.52; $p = 0.076$).

Conclusions Many factors guided therapeutic decision for our Italian cohort of MS patients; they are mainly related to MS disease activity, baseline EDSS, disease duration and age.

La scelta della strategia terapeutica iniziale in un soggetto con nuova diagnosi di sclerosi multipla è un momento critico per lo specialista, una “sfida” resa ancor più impegnativa dalla crescente disponibilità di nuovi farmaci. Il processo decisionale deve tener conto di numerosi fattori, non ultimo le preferenze del paziente.

Lo studio multicentrico italiano, non ancora pubblicato ma già disponibile online, analizza le motivazioni della scelta terapeutica (DMT, *disease modifying therapy*) alla diagnosi di malattia in un'ampia coorte di pazienti (oltre 3.000) afferenti a 24 Centri sparsi sul territorio nazionale nel periodo gennaio 2010-giugno 2018. Come peraltro atteso, emerge una preferenza crescente

per i farmaci orali, prescritti nel 53% dei casi nel biennio 2017-2018. In sintesi, l'analisi retrospettiva evidenzia che:

- l'età del paziente è il più importante fattore nella scelta della DMT iniziale;
- la preferenza per i farmaci orali (vs iniettabili) è guidata dalla presenza di fattori prognostici sfavorevoli (recidive nell'anno precedente; presenza di lesioni midollari; elevato numero, oltre 9, di lesioni cerebrali T2 alla risonanza);
- natalizumab è preferito in presenza di malattia grave sin dall'esordio e nei pazienti più giovani.

Da notare che nell'analisi non è stata considerata cladribina, di più recente commercializzazione.

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

Compresa.

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	
	Settimana 1	Settimana 2
kg		
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)

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 rimangono 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 adeguatamente 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 attentamente monitorati riguardo a segni e sintomi suggestivi di infezioni, in particolare ad 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 (1976 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.

Contracezione

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. 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).

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). 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 vaccinale 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 ENTI, 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 eltrobopag. 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 ENTI e CNT3 come diazepam, nifedipina, nimodipina, clobazolo, 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 ENTI, 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 ENTI, 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, ipericco).

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

Contracezione 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 4.6).

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 dermatomeroico.

Molto raro: Tubercolosi (vedere paragrafo 4.4).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto comune: linfopenia.

Comune: riduzione della conta dei neutrofilii.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: eruzione cutanea, alopecia.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Linfopenia

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 1 e nell'anno 2).

È 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 maligne

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: L01BB04

Meccanismo d'azione

La cladribina è un analogo nucleosidico della deossadenosina. 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-clorodeossadenosina 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 conseguente 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 reductasi e compete con la deossadenosina 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 nicotinamide 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 T interrompa 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/kg 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 recidivante-remittente 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)

Parametro	Placebo (n = 437)	Cladribina, dose cumulativa	
		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) p = 0,018	0,69 (0,49; 0,96) p = 0,026

* p < 0,001 in confronto al placebo

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 di lesioni attive 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 portato a una riduzione del tasso annualizzato di recidiva rispetto al placebo (0,03 versus 0,30, *risk ratio*: 0,11, p<0,05).

Non è stata osservata differenza in termini di tasso annualizzato di recidiva tra i pazienti con SM recidivante-remittente 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 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 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 (T_{max} mediana 1,5 h, range tra 1 e 3 h) e la 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 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 $\leq 3\%$ 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 immutato).

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 intracellulare 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-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 ($CL_{CR} = 60$ 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 linfoidale 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 clastogena e ha determinato danni cromosomici in cellule di mammifero *in vitro* a una concentrazione 17 volte superiore alla C_{max} 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 embriofetale se somministrata a topi in gravidanza e teratogena nel topo (anche dopo trattamento dei soli maschi) e nel coniglio. Gli effetti embriofetali 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- β -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

Bliester in poliammide orientata (OPA)/alluminio (Al)/polivinil cloruro (PVC) - con alluminio (Al) 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 BV. - 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

01/2020

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 vigente € 3.166,64

4 compresse - Prezzo al pubblico vigente € 12.666,59

6 compresse - Prezzo al pubblico vigente € 18.999,89

Nasce adveva®

Vicinanza e supporto al paziente con SM



SITO WEB

Informazioni, materiali, esperienze e consigli utili a supporto della terapia e della qualità della vita.



TEAM

Infermieri qualificati disponibili 6 giorni a settimana al Numero Verde 800 102204 (lun-sab; 8,00-20,00)



APP

Personalizzata in base al regime di trattamento di ogni paziente, con promemoria per la terapia e gli appuntamenti, video informativi e materiali utili.



PROGRAMMA

Un supporto a 360°, personalizzato e multicanale, al fianco dei pazienti in trattamento con MAVENCLAD®.

adveva®

PER LE PERSONE A CUI È STATO PRESCRITTO MAVENCLAD®

adveva® è il nuovo programma di supporto multicanale personalizzato che è al fianco del paziente e del Centro SM:

- facilita l'aderenza del paziente al trattamento e al monitoraggio
- fornisce suggerimenti e strumenti utili per una migliore qualità di vita.

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

1 RIDUCE
 IL NUMERO
 DI RELAPSE²

2 RIDUCE
 IL RISCHIO DI
 PROGRESSIONE²

3 RIDUCE
 IL NUMERO
 DELLE LESIONI
 T1 GD+³

4 RIDUCE
 IL NUMERO
 DELLE LESIONI
 T2³

- Pazienti non-responder alla terapia con altri DMD.
- Pazienti con 2 o più recidive nell'anno precedente, in trattamento con DMD o meno.

DMD: Disease Modifying Drug



MAVENCLAD 10 mg
 Classe A RNRL - PT - PHT
 1 compressa - Prezzo al pubblico vigente € 3.166,64
 4 compresse - Prezzo al pubblico vigente € 12.666,59
 6 compresse - Prezzo al pubblico vigente € 18.999,89

1. MAVENCLAD® Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
 2. Giovannoni G 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. *Multi Scler* 2017
 3. Giovannoni G et al. Efficacy of cladribine tablets in high disease activity subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis. A post hoc analysis of the CLARITY study. *Multi Scler* 2018. doi:10.1177/1352458518771875. [Epub ahead of print].

