

S m I L E

Sclerosi Multipla
Informazione Letteratura Evidenze

TRIMESTRALE DI
INFORMAZIONE SULLA
SCLEROSI MULTIPLA

ANNO 1
N. 3/4 - 2017

Highlights dal
7° Congresso CongiuntoECTRIMS/ACTRIMS
Parigi, 25-28 Ottobre 2017 *a cura della Redazione*

3

 **L'intervista a...**

- *dott.* Claudio Gasperini
- *equipe* Centro SM dell'Azienda Ospedaliera
San Camillo-Forlanini, Roma

21

Highlights dal XLVIII Congresso
della Società Italiana di Neurologia (SIN)
Napoli, 14-17 ottobre 2017 *a cura della Redazione*

22

REBIF È L'ESPERIENZA CHE NON SI FERMA MAI.¹⁻⁸



Oltre vent'anni di sperimentazione clinica ed esperienza reale con i pazienti spiegano perché i Neurologi di tutto il mondo continuano ad affidarsi a Rebif.



Depositato presso l'AIFA in data 05/10/2016 - Codice materiale: IT/REB/0816/0001

ESPERIENZA CHE CONTA

Rebif[®]
(interferone beta-1a)
Iniezione sc

MERCK

1. PRISMS Study Group. *Lancet*. 1998;352(9139):1498-1504. 2. PRISMS Study Group. *Neurology*. 2001;56(12):1628-1636. 3. Kappos L, et al. *Neurology*. 2006;67(6):944-953. 4. Kappos L, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;0:1-6. 5. Schwid S, et al. *Clin Ther*. 2007;29(9):2031-2048. 6. Rebif[®]. EU summary of product characteristics. July 2016. 7. SPECTRIMS Study Group. *Neurology*. 2001;56:1496-1504. 8. Veugelers P, et al. *Mult Scler*. 2009;15(11):1286-1294.

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

Salvatore COTTONE
Pietro IAFFALDANO
Enrico MILLEFIORINI

Revisione Scientifica

Alessandro MATURO

Stampa

LITOGRAFTODI s.r.l.
Finito di stampare nel mese di dicembre 2017

Registrazione Tribunale di Roma

N. in corso
R.O.C. 30782/2017
ISSN 2533-2546

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.

Medi
may
COMMUNICATION

© Copyright 2017
Tutti i diritti riservati
MEDIMAY COMMUNICATION S.r.l.

In collaborazione con

MAGHIA
EVENTS & MANAGEMENT

Speciale Congressi

Highlights dal 7° Congresso Congiunto ECTRIMS/ACTRIMS Parigi, 25-28 Ottobre 2017 *a cura della Redazione*

3



Highlights dal XLVIII Congresso della Società Italiana di Neurologia (SIN) Napoli, 14-17 ottobre 2017 *a cura della Redazione*

22



Highlights dal 7° Congresso Congiunto ECTRIMS/ACTRIMS

Parigi, 25-28 Ottobre 2017

a cura della Redazione

Rispettando la cadenza triennale, per il 2017 [ECTRIMS](#) (*European Committee for treatment and Research in Multiple Sclerosis*) e [ACTRIMS](#) (*Americas Committee for treatment and Research in Multiple Sclerosis*) hanno organizzato congiuntamente l'evento più atteso da tutti coloro che si occupano di Sclerosi Multipla (SM). Il Congresso di Parigi - la città in cui Charcot diede per primo una metodica descrizione anatomo-clinica della malattia (si veda l'interessante lezione sull'istologia della [sclérose en plaques](#) pubblicata nel 1869) - è stato un successo oltre le previsioni: più di 10.000 partecipanti da circa 100 Paesi, 70 sessioni parallele, numerosi simposi sponsorizzati, quasi 4.000 contributi (*posters* per la metà), 5.000 utilizzi in Twitter dell'*hashtag* #MSParis2017, con un'*audience* di oltre 4 milioni di persone e più di 31 milioni di commenti!

Di fatto la più grande conferen-

za di sempre sulla SM (vedi box). I numeri testimoniano indirettamente anche la qualità delle varie presentazioni. Di seguito se ne passano in rassegna alcune, di particolare interesse per il loro impatto clinico, non senza aver prima accennato a due importanti *highlights* discussi in specifiche sessioni, ovvero:

- la proposta di revisione dei criteri McDonald per la diagnosi di malattia ([link](#)), presentata da Jeffrey A. Cohen della *Cleveland Clinic* - tra le novità, si segnala il "ritorno" della puntura lombare: la presenza di bande oligoclonali nel liquor di fatto conferma la diagnosi in

soggetti con tipica CIS (*Clinical Isolated Syndrome*) e disseminazione spaziale (DIS, *Dissemination in Space*);

- il trattamento con un *disease modifying drug*, iniettabile od orale, previene la progressione della malattia tanto più efficacemente quanto più è precoce e protratto ([link](#)), come ribadito da Will Brown dell'Università di Cambridge sulla base dei dati del registro [MSBase](#) - un altro studio internazionale di popolazione ha peraltro evidenziato che l'esposizione agli interferoni correla con una significativa riduzione della mortalità per tutte le cause ([link](#)).

Nel sito del Congresso ([MSPARIS2017](#)) sono disponibili *abstracts*, *webcasts* ed *ePosters* navigabili e scaricabili.

I link inseriti nel testo rimandano di regola al solo *abstract* del contributo.

Per un accesso completo ai contenuti della [Online Library](#) è necessaria la registrazione, rapida e gratuita.

Interferone beta-1a. Una terapia consolidata con nuove evidenze di efficacia a lungo termine nella real life

Tre studi hanno indagato, in particolare, l'attendibilità degli *outcomes* di risonanza magnetica nucleare (MRI, *magnetic resonance imaging*) come predittori dell'evoluzione della SM e come indici dell'efficacia dell'interferone beta-1a nel controllo a medio-lungo termine della malattia.

Il primo è un'analisi *post-hoc* dei dati del *pivotal trial* PRISMS (*Prevention of Relapses and disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis*) mirata a verificare l'attendibilità del punteggio MAGNIMS (*Magnetic Resonance Imaging in MS*) come indice predittivo di attività/progressione della SM (POSTER P770).

POSTER P770

Sormani MP, et al. [Disease activity as assessed by the MAGNIMS score predicts long-term clinical disease activity free status and disability progression in patients treated with subcutaneous interferon beta-1a](#)

Background: Subcutaneous interferon β -1a (scIFN β -1a) has been commercially available since 1998, with approximately 1.44 million patient-years of exposure. scIFN β -1a reduces relapse rates and delays disability progression in patients with multiple sclerosis (MS). This *post-hoc* analysis examined the association of the Magnetic Resonance Imaging in MS (MAGNIMS) score at Year 1 (Y1) with long-term clinical disease activity free (CDAF) status and disability progression in patients treated with scIFN β -1a using data from 15 years of PRISMS.

Methods: In PRISMS-2 relapsing-remitting MS patients were randomised to scIFN β -1a 22 μ g (n=189) or 44 μ g

(n=184), or placebo (n=187), three times weekly for 2 years. At the start of Year 3 placebo patients were randomised to scIFN β -1a 22/44 μ g; scIFN β -1a patients continued their initial regimen. Patients were followed to 15 years post-randomisation (scIFN β -1a 22 μ g n=95; 44 μ g n=95; placebo n=100). We classified scIFN β -1a patients by MAGNIMS score at Y1: 0 (0-2 new T2 lesions+0 relapses), 1 (0-2 new T2 lesions+1 relapse or >3 new T2 lesions+0 relapses) or 2 (0-2 new T2 lesions+ \geq 2 relapses or \geq 3 new T2 lesions+ \geq 1 relapse). CDAF was defined as no relapses or disability progression (an increase of 1 point vs baseline in the Expanded Disability Status Scale [EDSS] score, or 1.5 points in patients with EDSS 0). Kaplan-Meier curves and median times to first clinical disease activity (CDA) event and EDSS progression from Y1 (95% confidence interval [CI]) are presented. Hazard ratios (HR) and 95% CIs are calculated.

Results: At Y1, 129, 108 and 130 scIFN β -1a patients had a MAGNIMS score of 0, 1 and 2, respectively. Median time to CDA event was significantly longer in patients with Y1 MAGNIMS score of 0 (2.6 [2.1-3.5] years) vs 1 (1.7 [1.5-2.0] years) and 2 (1.3 [1.2-1.4] years). Median time to EDSS progression was longer in patients with Y1 MAGNIMS score of 0 (7.5 [6.9-13.5] years) vs 1 (4.0 [3.5-7.5] years) and 2 (2.5 [1.9-3.5] years). Using MAGNIMS score of 0 as a reference, HRs for having a CDA event and EDSS progression were 1.8 (1.4-2.4) and 1.6 (1.1-2.2), respectively, in patients with MAGNIMS score of 1, and 1.5 (1.3-1.8) and 1.5 (1.3-1.7), respectively, in patients with MAGNIMS score of 2.

Conclusions: In the PRISMS study population, the MAGNIMS score at Year 1 was able to predict the risk of a CDA event or disability progression in pa-

tients treated with scIFN β -1a.

Il punteggio MAGNIMS (combinazione di recidive e nuove lesioni pesate in T2), calcolato ad un anno dall'inizio della terapia interferonica, si dimostra quindi in grado di predire il rischio a lungo termine di attività clinica di malattia e di progressione della disabilità.

In altri termini, lo *score* appare un buon predittore della risposta *long term* (14 anni, al momento il periodo più lungo di "validazione" del MAGNIMS) al trattamento con interferone beta-1a.

Analogamente un'analisi *post-hoc* integrata degli studi REFLEX (*REbif FLEXible dosing in early MS*) e REFLEXION (*REbif FLEXible dosing in early MS extensION*) ha confermato che, in pazienti con CIS:

- la presenza al basale di lesioni captanti il gadolinio (Gd⁺) correla con una ridotta possibilità di restare, a 105 giorni dalla randomizzazione (ovvero dopo la risonanza a tre mesi), in NEDA (*No Evidence of Disease Activity*) per assenza di recidive, progressione della disabilità, nuove lesioni Gd⁺, lesioni T2 iperintense nuove o aumentate di dimensioni);
- indipendentemente dallo status al basale delle lesioni Gd⁺, un inizio immediato del trattamento con interferone beta-1a incrementa comunque la possibilità di NEDA oltre i 3 mesi rispetto ad un trattamento differito, ovvero iniziato dopo la "conversione" in SM clinicamente definita (CDMS, *Clinically Definite Multiple Sclerosis*);
- lo schema posologico "ad alta intensità" (interferone beta-1a 44 μ g sc tre volte a settimana) allunga il tempo medio di comparsa di un primo evento di attività di malattia rispetto alla monosomministrazione settimanale (POSTER P1144).

POSTER P1144

Freedman M, et al. [Impact of the presence of gadolinium-enhancing lesions at baseline on No Evidence of Disease Activity status in patients treated with subcutaneous interferon beta-1a: a post-hoc analysis of REFLEXION](#)

Background: Subcutaneous interferon β -1a (scIFN β -1a) has been available since 1998, with approx. 1.44 million patient-years of exposure. Treatment with scIFN β -1a after clinically isolated syndrome (CIS) increases the chance of having no evidence of disease activity (NEDA) vs delayed treatment (DT) after clinically definite multiple sclerosis (CDMS). This post-hoc analysis of REFLEX/REFLEXION assessed the impact of gadolinium-enhancing (Gd⁺) lesions at baseline on NEDA.

Methods: In REFLEX CIS patients were randomised to scIFN β -1a 44 μ g three times weekly (tiw), once weekly (qw) or placebo for 24 months; upon CDMS patients switched to open-label scIFN β -1a tiw. In REFLEXION placebo patients switched to tiw (DT); scIFN β -1a patients continued their initial regimen up to 60 months. This analysis used the integrated intent-to-treat REFLEX/REFLEXION population: tiw n=170; qw n=174; DT n=170. NEDA is defined as no relapses, disability worsening, new Gd⁺ lesions and new/enlarging T2 hyperintense lesions.

To examine data without the influence of the 3-month MRI, time to first disease activity (FDA) event after 105 days post-randomisation (105d) was calculated. Kaplan-Meier curves and median times (95% confidence intervals [CI]) are presented with non-overlapping 95% CIs considered significant.

Results: In all patients, time to FDA event after 105d was significantly shorter in those with baseline Gd⁺ lesions (n=213) than without (n=301): 0.5 ye-



ars (0.5-0.7) vs 1.0 year (0.8-1.4), respectively. In the higher risk group with baseline Gd⁺ lesions, scIFN β -1a tiw increased the time to FDA (n=68; 0.7 years [0.5-1.2]) vs DT, but this was even longer in those without baseline Gd⁺ lesions (n=102; 1.7 years [1.5-2.0]). With scIFN β -1a qw, time also differed significantly between patients with (n=72) and without (n=102) baseline Gd⁺ lesions: 0.7 years (0.5-0.8) vs 1.0 year (1.0-1.5). For DT, no statistical difference was seen for time between patients with (n=73) and without (n=97) baseline Gd⁺ lesions: 0.5 years (0.5-0.5) vs 0.7 years (0.5-0.7). In patients without baseline Gd⁺ lesions, differences in time between scIFN β -1a tiw and qw vs DT were significant.

Conclusions: In CIS patients, presence of baseline Gd⁺ lesions was associated with a lower chance of remaining NEDA beyond the 3-month MRI vs those without baseline Gd⁺ lesions. Regardless of baseline Gd⁺ lesion status, early scIFN β -1a treatment was associated with a higher chance of NEDA beyond the 3-month MRI than DT.

Anche il terzo studio (POSTER P1025) è stato condotto su pazienti arruolati nel REFLEX, selezionando una coorte con monitoraggio MRI adeguato (almeno un esame a 12 mesi e ≥ 2 esami oltre i 12 mesi).

L'obiettivo era di verificare l'impatto dell'interferone beta-1a sull'evoluzione di nuove lesioni, in particolare del pattern temporale, valutando con strumentazione e metodologia avanzate le modificazioni nel tempo della loro intensità. I risultati confermano che in pazienti con CIS lo schema posologico "ad alta intensità", ma non la monodose settimanale, riduce l'evoluzione delle nuove lesioni in *black holes* (lesioni ipointense).

POSTER P1025

Vrenken H., et al. [Evolution of new lesions and its temporal patterns in patients with clinically isolated syndrome treated with subcutaneous interferon beta-1a](#)

Background: Subcutaneous interferon β -1a (scIFN β -1a) treatment improves standard imaging outcomes vs placebo in clinically isolated syndrome (CIS) patients. We assessed whether scIFN β -1a reduced new lesion evolution and temporal patterns using MRI data from REFLEX.

Methods: In REFLEX CIS patients were randomised to scIFN β -1a 44 μ g three times weekly (tiw), once weekly (qw) or placebo for 24 months; upon clinically definite multiple sclerosis (MS) patients switched to open-label scIFN β -1a tiw. Per protocol, scans were acquired every 3 months. This analysis included

393 patients (tiw n=128; qw n=137; placebo n=128) with scans available at least at Month (M) 12 and ≥ 2 scans after M12. The intensity of a new lesion on T1-weighted images without contrast was assessed at each time-point, starting at its appearance, and classified as iso- or hypo-intense (black holes) with respect to the surrounding white matter. Lesions were also classified into four categories based on intensity at first appearance and M24: iso-iso, iso-hypo, hypo-iso, hypo-hypo. Mostly iso or hypo intensity was determined by assessing intensity at the majority of timepoints. Data are mean lesion numbers. Kruskal-Wallis tests were used to assess overall treatment effects and Mann-Whitney U tests for pairwise comparison treatments.

Results: There was a significant treatment effect on the numbers of new hypo- and iso-intense lesions at M24 (all $p < 0.001$). The number of new lesions that evolved into hypo-intense lesions at M24 was reduced vs placebo (4.0) with scIFN β -1a tiw (1.4, $p < 0.001$) but not with qw (1.9, $p=0.147$). Both scIFN β -1a doses significantly reduced the number of iso-iso and hypo-iso lesions vs placebo (all $p < 0.001$). The number of iso-hypo and hypo-hypo lesions was significantly reduced vs placebo (0.4 and 3.6, respectively) with scIFN β -1a

tiw (0.09, $p=0.003$; and 1.5, $p < 0.001$) but not with qw (0.13, $p=0.052$; and 1.8, $p=0.165$). The number of lesions that were mostly hypo-intense was significantly reduced vs placebo (4.9) with tiw (2.5, $p=0.003$) but not qw (2.7, $p=0.273$); the difference between tiw and qw was significant ($p=0.025$). Both scIFN β -1a doses reduced the number of new lesions that were mostly iso-intense vs placebo (all $p < 0.001$).

Conclusions: scIFN β -1a tiw treatment reduced evolution of new lesions into black holes in CIS patients. As treatment was related to MS conversion by study design, further analyses investigating how these results impact MS conversion status are needed.

Ulteriori studi potranno verificare se questo effetto dell'interferone beta-1a influenza la conversione a CDMS, ovvero sull'endpoint più importante dello studio REFLEX.

Fingolimod, teriflunomide, daclizumab, alemtuzumab: un ruolo in progress per i farmaci di "nuova generazione"

Per la prima volta sono stati presentati i dati completi di fase III dello studio PARADIGMS sull'impiego di fingolimod (0,25 - 0,5 mg/die per os, a seconda del peso corporeo) in pa-

zienti pediatrici (età compresa tra 10 e 17 anni) (Presentazione Orale, ABSTRACT 276). Il trial, della durata di 2 anni, ha centrato l'endpoint primario, dimostrando una significativa riduzione delle recidive (oltre l'80% - come AAR, Annualized Relapse Rate) rispetto al comparatore (interferone beta-1a intramuscolare, 30 μ g a settimana). Significativa è anche la riduzione del carico lesione all'MRI. Da notare che il PARADIGMS, che ha coinvolto 87 Centri in 25 Paesi, è stato disegnato in collaborazione con FDA (Food and Drug Administration) ed EMA (European Medicines Agency) e l'[International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group](#).

PRESENTAZIONE ORALE

(ABSTRACT 276 – webcast online
previa registrazione)

Chitinis T, et al. [PARADIGMS: a randomised double-blind study of fingolimod versus interferon \$\beta\$ -1a in paediatric multiple sclerosis](#)

Background: Approximately 3-5% of all patients with multiple sclerosis (MS) have disease onset before 18 years of age. These paediatric patients have a 2-3 times higher relapse rate than patients with adult-onset MS. The PARADIGMS trial is the first global, controlled trial investigating the efficacy and safety of fingolimod in paediatric patients with MS.

Objective: To investigate the efficacy and safety of fingolimod up to 0.5 mg daily versus interferon (IFN) β -1a 30 μ g intramuscular (IM) in paediatric patients with relapsing-remitting MS (RRMS). **Methods:** PARADIGMS is an up to 2-year, double-blind, double-dummy, active-controlled, parallel-group, multicentre study, followed by a 5-year fingolimod open-label extension phase in paediatric patients with MS aged 10 to less than 18 years at



randomisation. Patients were randomised (1:1) to receive either oral fingolimod once daily (dose adjusted for body weight) or IFN β -1a 30 μ g IM once weekly. The study included patients who have experienced at least one relapse in the past year or two relapses in the previous 2 years or have evidence of one or more gadolinium-enhancing (Gd⁺) lesions on magnetic resonance imaging (MRI) within 6 months prior to randomisation. The primary objective was to evaluate the efficacy of fingolimod versus IFN β -1a IM in reducing the annualised relapse rate. Other assessments included other relapse and MRI related outcomes, Expanded Disability Status Scale (EDSS), safety and tolerability.

Results: Baseline characteristics of the first 190 randomised patients who were representative of a paediatric population with RRMS are reported here. The mean age of these patients at the time of randomisation was 15.3 years (median=16; range 10-18); the majority were white non-Hispanic (88%, n=168) females (63%, n=120). Their mean disease duration was 1.2 years, the mean number of relapses in the 12 months before screening was 1.5 and number of Gd⁺ T1 lesions 3.1; median EDSS score was 1.5. Baseline characteristics of all patients (N=215; database lock August, 2017), patient disposition, and the primary efficacy and safety results will be presented at the time of the congress.

Conclusion: PARADIGMS is the first randomised clinical trial in paediatric MS. The results of the study will determine if fingolimod is beneficial in a paediatric population with short disease duration and high clinical and MRI disease activity.

La SM esordisce in età pediatrica nel 3-5% dei casi e, più spesso che nell'adulto, si caratterizza per recidive fre-

quenti. Attualmente non esistono farmaci approvati per questa popolazione di pazienti e le raccomandazioni terapeutiche sono basate su studi open-label. I "robusti" risultati dello studio PARADIGMS rappresentano senz'altro un passo decisivo verso l'approvazione dell'indicazione pediatrica di fingolimod. Profilo di sicurezza, peraltro coerente con quello delineato dagli studi registrativi sulla popolazione adulta, ed efficacia reale (effectiveness) necessitano ovviamente di un più lungo follow-up (programmata un'estensione open-label di cinque anni) e di analisi osservazionali nel real world.

Interessanti anche i dati presentati sugli outcomes a lungo termine in pazienti con forme progressive di malattia recidivante (PfrMS, progressive forms of relapsing multiple sclerosis) trattati con teriflunomide. L'analisi è stata condotta sulle "fasi di estensione" (follow-up medio di circa 10 anni) degli studi TEMSO (Teriflunomide Multiple Sclerosis Oral) e TOWER (Teriflunomide Oral in People With Relapsing Multiple Sclerosis) (ePOSTER EP1783). L'immunomodulatore orale appare in grado di stabilizzare la progressione della disabilità in questa particolare e limitata coorte di pazienti arruolata nei trials registrativi per l'impiego di teriflunomide nella SM recidivante-remittente.

ePOSTER EP1783

Nelson F, et al. [Long-term outcomes in patients with progressive forms of relapsing ms treated with teriflunomide: patient-level data from the TEMSO and TOWER Extension Studies and the real-world setting](#)

Background: A significant unmet need exists in the treatment of patients with progressive forms of MS. The phase 3 teriflunomide studies, TEM-

SO (NCT00134563) and TOWER (NCT00751881), both showed a significant decrease in risk of confirmed disability progression (~31% with teriflunomide 14 mg). These studies included a small number of patients with progressive forms of relapsing MS (PfrMS; secondary progressive MS [SPMS] with relapses and progressive relapsing MS [PRMS]).

Objectives: To analyse individual long-term disability outcomes in patients with PfrMS using data from ≤ 9 years' follow-up of TEMSO and TOWER, and to present observational real-world experience from patients with PfrMS treated with teriflunomide.

Methods: Patients with relapsing forms of MS were randomized 1:1:1 to receive placebo or teriflunomide 7 mg or 14 mg for 108 weeks in TEMSO or, in TOWER, for a study duration that was variable, ending 48 weeks after the last patient was randomized. Patients completing the core studies were eligible to enter extensions. In the TEMSO extension (NCT00803049), teriflunomide-treated patients continued as randomized; placebo-treated patients were re-randomized to teriflunomide 7 mg or 14 mg. In TOWER, all patients received teriflunomide 14 mg in the extension. In a post-hoc analysis, individual long-term Expanded Disability Status Scale (EDSS) outcomes were analysed and listed descriptively. For patients receiving teriflunomide in the real-world setting, a chart review of patients with SPMS or PRMS receiving treatment for ≥ 3 years was performed and their long-term EDSS scores tabulated.

Results: TEMSO and TOWER included 122 patients with PfrMS at randomization (SPMS, n=60; PRMS, n=62); 72 (59.0%) completed the core studies and 66 entered the extensions, of which 41 (62.1%) completed at least 5 years.

Baseline median EDSS score for patients with PfrMS was 4; at last follow-up (≤ 9 years), median change from baseline was 0. Over periods of up to 5 years, EDSS scores in patients in the real-world setting (SPMS, $n=9$; PRMS, $n=1$) also remained stable; longer-term follow-up of these patients will be presented.

Conclusions: *These data from a small number of patients with PfrMS and a good initial response to treatment provide preliminary evidence that teriflunomide 14 mg may be associated with long-term stabilization of disease activity and lack of disability progression in patients with PfrMS. These findings need to be confirmed in larger patient cohorts.*

Sebbene, oltre all'analisi *post-hoc* di TEMSO e TOWER, siano stati valutati anche pazienti del "mondo reale" con SM primariamente o secondariamente progressiva e che avevano assunto il farmaco per almeno 3 anni, si tratta comunque di una coorte limitata. L'efficacia di teriflunomide nello stabilizzare a lungo termine l'attività e la progressione della malattia necessita dunque di ulteriori conferme.

Numerose sono state le presentazioni sugli anticorpi monoclonali daclizumab e alemtuzumab, il cui profilo di sicurezza resta dibattuto. Per daclizumab va segnalato che l'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) ne ha recentemente ammesso la rimborsabilità (da fascia C a fascia A - [link](#)), poche settimane dopo la decisione dell'EMA di una restrizione temporanea delle sue indicazioni a seguito di un grave evento avverso epatico ([link](#)). Al Congresso di Parigi, oltre a vari contributi sulla sicurezza e l'efficacia a lungo termine del farmaco (Cohan S, presentazione orale, [abstract 206](#); Kappos L et al., [Poster 731](#); Gold R et al., [ePoster 1704](#)), è stato presentato il rationale e il disegno del SUSTAIN (ePOSTER

EP1649), uno studio di fase IIIb (ovvero, per conferma del profilo di efficacia/sicurezza e/o allargamento delle indicazioni), della durata di 12 mesi, il cui obiettivo è valutare appunto l'efficacia e la sicurezza di daclizumab in pazienti già in trattamento con natalizumab.

ePOSTER EP1649

Giovannoni G, et al. [Efficacy and safety of daclizumab beta in patients with relapsing-remitting ms switching from natalizumab: rationale and study design of the phase 3b SUSTAIN Study](#)

Background: *Treatment sequencing of disease-modifying therapies (DMTs) is a key consideration in the management of relapsing MS. Natalizumab is a highly effective DMT. However, some patients stop treatment with natalizumab because of reasons other than efficacy, primarily due to concerns about the risk of developing progressive multifocal leukoencephalopathy (PML). Identifying DMTs that can be effectively and safely used in the post-natalizumab treatment setting is a key unmet medical need. Daclizumab beta (DAC BETA) is a once monthly subcutaneous (SC) DMT for relapsing MS that offers high efficacy and a manageable safety profile through routine monitoring with no increased risk of opportunistic infections versus placebo or IM interferon beta-1a, and no cases of PML to date.*

Objectives: *To evaluate the efficacy and safety of DAC BETA in subjects who switch from natalizumab to DAC BETA.*

Methods: *SUSTAIN (NCT02881567) is a 12-month (mo), open-label, multicentre phase 3b study. Eligible adult relapsing-remitting MS (RRMS) subjects have: EDSS score 0-5.5; been treated with natalizumab for ≥ 12 months prior to screening without missing ≥ 2*

consecutive doses; no relapse, increase in EDSS, Gd⁺ or new/newly enlarging T2 lesions in the last ≥ 6 months; and been enrolled within 28(+3) days of last natalizumab dose. At the end of the 28(+3) day period, subjects receive DAC BETA 150mg once monthly SC using a pre-filled pen during 12 mo of follow up. Study assessments occur at enrolment, baseline, and 1, 3, 4, 6, 9 and 12 mo with a safety follow-up visit 4 (EU sites) or 6 (US/Canada sites) mo after the last dose; brain MRI scans are performed at enrolment and 1, 4, 6 and 12 mo (all time points: pre-contrast T1, T2, PD, FLAIR; enrolment and 1, 4 and 6 mo: DWI; enrolment and 6 and 12 mo: post-contrast T1). The primary endpoint is the proportion of subjects relapse free at 6 mo; secondary endpoints include: incidence of AEs/serious AEs, proportion of subjects relapse free and annualised relapse rate at 12 mo; number of new Gd⁺, new T1 hypointense, and new/newly enlarging T2 hyperintense lesions at 6 and 12 mo; and rate of permanent discontinuation of DAC BETA at 12 mo.

Results: *SUSTAIN is expected to enrol ~100 subjects. Enrolment is ongoing. Estimated study completion is early 2019.*

Conclusions: *Results from SUSTAIN will provide information about the efficacy and safety of DAC BETA in RRMS patients initiating this therapy after discontinuation of treatment with natalizumab.*

Il trattamento sequenziale è un punto chiave nella gestione della SM recidivante-remittente. Lo studio SUSTAIN, che dovrebbe completarsi nei primi mesi del 2019, fornirà certamente utili indicazioni pratiche su uno degli *switch* più frequenti da prendere in considerazione: la scelta di un'altra DMT (*disease-modifying therapy*) dopo sospensione di natalizumab per valutazioni correlate al

rischio di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML, *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*).

A tal proposito, i risultati dello studio TOPAZ presentati al Congresso di Parigi dimostrano che un altro anticorpo monoclonale, alemtuzumab, è uno *switch* efficace sugli *outcomes* clinici (recidive e progressione della disabilità) e di MRI (attività di malattia e perdita di volume cerebrale) in pazienti con SM-RR arruolati negli studi CARE-MS I e CARE-MS II, ovvero già in trattamento con interferone beta-1a (POSTER P1190 e P1194).

Il TOPAZ ha in effetti evidenziato che gli effetti terapeutici *post-switching* di alemtuzumab (sommministrato per due cicli, all'entrata nella fase di estensione dello studio e dopo 12 mesi) si mantengono a distanza (*follow-up* fino a 7 anni, in media 5 anni), senza necessità di terapia addizionale nel 60-70% dei casi.

POSTER P1190

Oreja-Guevara C, et al. [Alemtuzumab demonstrated durable efficacy and safety in CARE-MS I patients switching from sc IFNB-1a: 5-year follow-up after alemtuzumab \(TOPAZ Study\)](#)

Background: In CARE-MS I (NCT

00530348), alemtuzumab significantly improved clinical outcomes versus SC IFNB-1a over 2 years (y) in treatment-naïve patients (pts) with active RRMS. In a completed extension study (NCT00930553), SC IFNB-1a-treated pts discontinued that therapy and initiated alemtuzumab 12 mg (2 courses: baseline, 5 days; 12 months later, 3 days), which demonstrated durable efficacy in the absence of continuous treatment. In the extension, pts could receive as-needed alemtuzumab retreatment (12 mg/day on 3 consecutive days; ≥ 12 months after previous course for relapse/MRI activity) or other disease-modifying therapy (DMT; per investigator discretion). Pts completing ≥ 48 months of the extension could enrol in TOPAZ, a 5-y, phase 3b/4, study (NCT02255656) for further evaluation.

Goal: Evaluate alemtuzumab efficacy and safety 5 y after switching from SC IFNB-1a.

Methods: In TOPAZ, pts can receive alemtuzumab retreatment (≥ 12 months apart) or other DMT at any time point (both per investigator discretion, no criteria); MRI scans were annual.

Assessments: annualised relapse rate (ARR); 6-month confirmed disability

worsening (CDW); 6-month confirmed disability improvement (CDI); no evidence of disease activity (NEDA); adverse events.

Results: Of 173 SC IFNB-1a-treated pts completing CARE-MS I, 139 (80%) received alemtuzumab in the extension study; 122 (88%) of these completed Y4 of post-alemtuzumab follow-up and entered TOPAZ, and 118 (97%) completed Y5 post-alemtuzumab. ARR decreased from 0.39 with SC IFNB-1a (Y0-2) to 0.11 with alemtuzumab (Y0-2) and remained low through Y5 (0.09). Percentage relapse-free increased from 79% in Y2 of SC IFNB-1a to 87% in Y2 post-alemtuzumab and was 92% in Y5. Percentages achieving annual NEDA increased from 47% in Y2 of SC IFNB-1a to 71%, 59%, 54%, and 56% in Y2, Y3, Y4, and Y5 post-alemtuzumab, respectively. Through Y5 of alemtuzumab follow-up, 75% were free of 6-month CDW; 28% had 6-month CDI. 71% received no further treatment after the initial 2 alemtuzumab courses. Safety was consistent with that of core study alemtuzumab-treated pts.

Conclusion: In pts with prior SC IFNB-1a treatment, clinical outcomes with alemtuzumab were improved

REBIF È L'ESPERIENZA CHE NON SI FERMA MAI.¹⁻⁸

Oltre vent'anni di sperimentazione clinica ed esperienza reale con i pazienti spiegano perché i Neurologi di tutto il mondo continuano ad affidarsi a Rebif.

ESPERIENZA CHE CONTA

Rebif[®]
(interferone beta-1a)
Iniezione sc

MERCK

Depositato presso l'AlFA in data 05/10/2016 - Codice materiale: IT/REB/0816/0001

1. PRISMS Study Group. *Lancet*. 1998;352(9139):1498-1504. 2. PRISMS Study Group. *Neurology*. 2001;56(12):1628-1636. 3. Kappos L, et al. *Neurology*. 2006;67(6):944-953. 4. Kappos L, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;0:1-6. 5. Schwid S, et al. *Clin Ther*. 2007;29(9):2031-2048. 6. Rebif[®]. EU summary of product characteristics. July 2016. 7. SPECTRIMS Study Group. *Neurology*. 2001;56:1496-1504. 8. Veugelers P, et al. *Mult Scler*. 2009;15(11):1286-1294.

over 5 y. These findings are consistent with core study conclusions and suggest that alemtuzumab may provide a unique treatment approach for RRMS pts treated previously with SC IFNB-1a, offering durable efficacy in the absence of continuous treatment.

POSTER P1194

Van Wijmeersch B, et al. [Alemtuzumab efficacy and safety were durable over 5 years after switching from sc IFNB-1a: follow-up of patients from CARE-MS II \(TOPAZ Study\)](#)

Background: In CARE-MS II (NCT00548405), alemtuzumab significantly improved clinical outcomes versus SC IFNB-1a over 2 years (y) in patients (pts) with active RRMS and inadequate response to prior therapy. In a completed extension (NCT00930553), SC IFNB-1a-treated pts discontinued that therapy and initiated alemtuzumab 12 mg (2 courses: baseline, 5 days; 12 months later, 3 days), which demonstrated durable efficacy in the absence of continuous treatment. In the extension, pts could receive as-needed alemtuzumab retreatment (12 mg/day on 3 consecutive days \geq 12 months after previous course for relapse/MRI activity) or other disease-modifying therapy (DMT; per investigator discretion). Pts completing \geq 48 months of extension could enrol in TOPAZ, a 5-y, phase 3b/4 study (NCT02255656), for further evaluation.

Goal: Evaluate alemtuzumab efficacy and safety 5 y after switching from SC IFNB-1a.

Methods: In TOPAZ, pts can receive alemtuzumab retreatment (\geq 12 months apart) or other DMT at any time point (both per investigator discretion, no criteria); MRI scans were annual.

Assessments: annualised relapse rate (ARR); 6-month confirmed disability worsening (CDW); 6-month confirmed disability improvement (CDI); no evidence of disease activity (NEDA); adverse events.

Results: Of 175 SC IFNB-1a-treated pts completing CARE-MS II, 143 (82%) received alemtuzumab in the extension study; 123 (86%) of these completed Y4 post-alemtuzumab and entered TOPAZ; 119 (97%) completed Y5 post-alemtuzumab. ARR decreased from 0.52 with SC IFNB-1a (Y0-2) to 0.15 with alemtuzumab (Y0-2) and remained low through Y5 (0.18). Percentage relapse-free increased from 70% in Y2 of SC IFNB-1a to 85% in Y2 post-alemtuzumab and was 83% in Y5. Percentages achieving annual NEDA increased from 32% in Y2 of SC IFNB-1a to 66%, 63%, 59%, and 55% in Y2, Y3, Y4, and Y5 post-alemtuzumab, respectively. Through Y5 of alemtuzumab follow-up, 74% were free of 6-month CDW; 23% had 6-month CDI. 61% received no further treatment after the initial 2 courses. Safety was consistent with core study alemtuzumab-treated pts.

Conclusion: In pts with an inadequate response to prior therapy and an additional 2 y of SC IFNB-1a, subsequent clinical outcomes after alemtuzumab were improved over 5 y. These findings are consistent with core study conclusions and suggest that alemtuzumab may provide a unique treatment approach for RRMS pts treated previously with SC IFNB-1a, with durable efficacy in the absence of continuous treatment. Alemtuzumab resta ovviamente un farmaco di "seconda linea" sottoposto a monitoraggio addizionale per il suo profilo di sicurezza.

Cladribina e ocrelizumab: il futuro è già qui

Forse i dati più interessanti presentati al Congresso di Parigi sono quelli che confermano il favorevole profilo rischio/benefici di cladribina, dati che ad agosto hanno portato l'EMA ad autorizzarne l'immissione in commercio, riservandone l'indicazione alle forme recidivanti di sclerosi multipla in pazienti con elevata attività di malattia ([link](#)).

Cladribina è un immunomodulatore orale ad azione selettiva sui linfociti coinvolti nei meccanismi patogenetici della SM. Un breve ciclo di trattamento induce un *reset* immunitario che si traduce in un persistente controllo dell'attività di malattia. Il programma di sviluppo del farmaco, già indicato per la tricoleucemia, ha incluso¹:

- lo studio [CLARITY](#) (*Cladribine Tablets Treating MS Orally*) e la sua fase di estensione (*CLARITY extension*), mirati a valutare efficacia e sicurezza a 4 anni di cladribina come monoterapia per la SM-RR;
- lo studio [ORACLE-MS](#) (*Oral Cladribine in Early MS*), disegnato per valutare il farmaco in pazienti con CIS, ovvero che hanno manifestato un primo evento clinico suggestivo per SM;
- lo studio [ONWARD](#) (*Oral Cladribine Added ON To Rebif New Formulation in Patients With Active Relapsing Disease*), di fase II, effettuato dal 2010 al 2013 e mirato a valutare sicurezza e tollerabilità dell'impiego aggiuntivo di cladribina in pazienti con forme recidivanti di SM nei quali si sia documentata una progressione della malattia in corso di terapia con interferone beta;
- lo studio [PREMIERE](#) (*Prospective observational long-term safety registry of Multiple sclerosis patients who*

¹ Per una storia sintetica dell'iter di sviluppo della cladribina per la SM si rimanda a un [dossier](#) dell'AIMS (Associazione Italiana Sclerosi Multipla) aggiornato al 27 luglio 2017, ovvero a qualche settimana prima dell'approvazione definitiva dell'EMA.

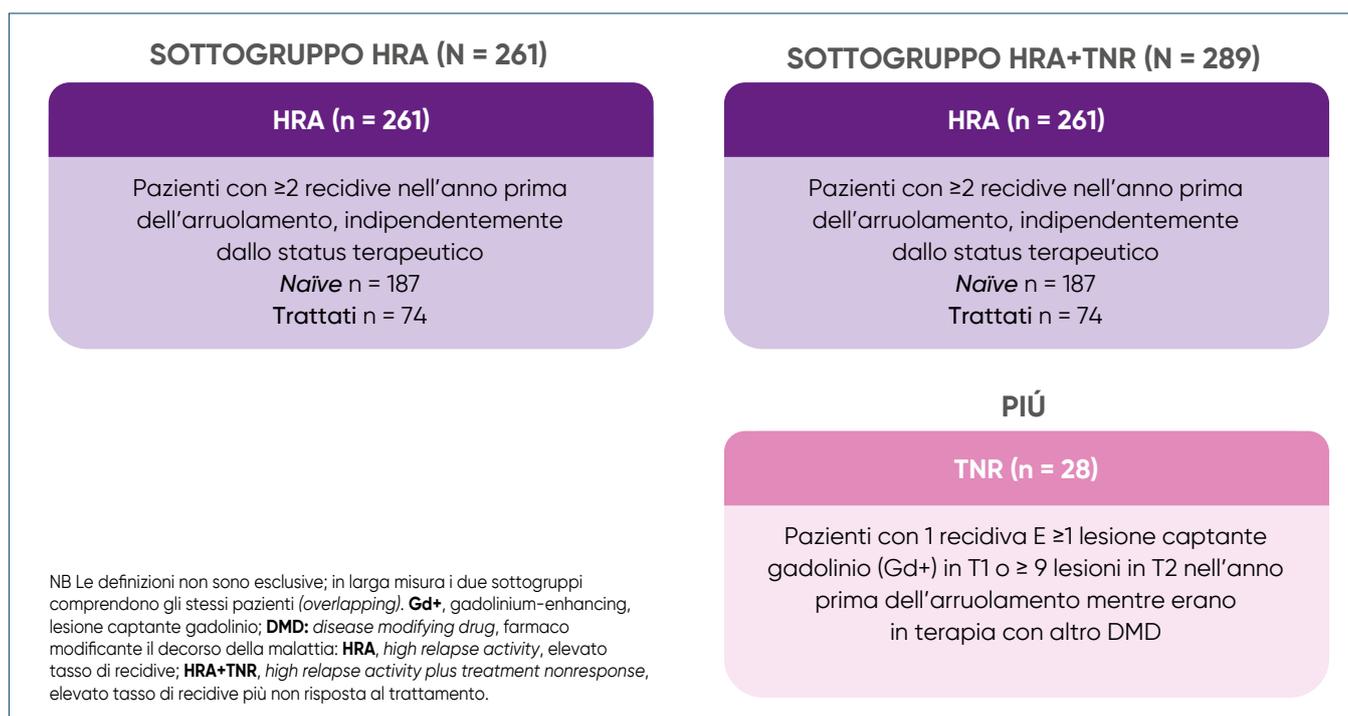


Figura 1. Studio CLARITY: cladribina vs placebo. Definizione di sclerosi multipla ad elevata attività nello studio (da Giovannoni G, et al. ECTRIMS-ECTRIMS 2017, Poster P1143)

have participated in CladRibinE clinical trials), uno studio osservazionale di follow-up a lungo termine, sulla base dei dati del registro prospettico PREMIERE, per verificare efficacia e sicurezza di cladribina nella real life.

Nel complesso, i dati disponibili su cladribina si riferiscono a più di 2.700 pazienti arruolati nei trials ed agli oltre 10.000 pazienti-anno valutati nel registro PREMIERE, con un periodo di osservazione che in alcuni casi supera i 10 anni ([link](#)). In sintesi, le evidenze emerse dai numerosi contributi presentati al Congresso di Parigi confermano che cladribina garantisce un controllo efficace della malattia (con massimo 20 giorni di terapia orale nei primi due anni)², a fronte di un profilo di sicurezza del tutto favorevole (vedi anche il [Riassunto del Caratte-](#)

[ristiche del Prodotto](#)). In particolare, vale la pena approfondire, facendo riferimento alle più significative presentazioni congressuali, tre aspetti fondamentali del nuovo farmaco per la SM ad elevata attività (HAD, High Disease Activity):

- l'efficacia sull'endpoint composito NEDA;
- la sicurezza, anche relativamente al rischio oncologico;
- la peculiare e selettiva azione immunomodulante.

Efficacia di cladribina

Un'analisi *post-hoc* di pazienti dello studio CLARITY con elevata attività di malattia (Fig. 1 – POSTER P1143) ha confermato che, anche in questa sottopopolazione “ad alto rischio”, cladribina incrementa significativamente la percentuale di soggetti che a 2 anni “centrano” l'endpoint NEDA,

ovvero che non manifestano recidive, attività di malattia all'imaging di risonanza magnetica e progressione della disabilità (43.7% versus 9,0% del braccio placebo) (Fig. 2).

POSTER P1143

Giovannoni G, et al. [Proportions of patients with highly active RMS achieving no evidence of disease activity \(neda\) in response to cladribine tablets in CLARITY](#)

Background: In the CLARITY study, treatment with cladribine tablets (CT) showed strong efficacy vs placebo (PBO) over 2 yrs in a large cohort of patients with RMS. Patients with HDA are at higher risk of clinical or MRI activity and disability progression; and hence less likely to attain NEDA (no relapses, MRI activity or progression).

Objective: In a post hoc analysis, to compare the effects of CT 3.5 mg/kg

² La dose raccomandata cumulativa di cladribina 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.

(CT3.5) vs PBO on the proportion of patients with NEDA in subgroups of CLARITY patients at higher risk of disease progression than the ITT population, selected using 2 HDA definitions.

Methods: Patients were retrospectively analysed using 2 sets of HDA criteria based on relapse history, prior treatment, and MRI characteristics: 1 high relapse activity (HRA), defined as ≥ 2 relapses during the yr before study entry whether on DMD treatment or not;

2 HRA plus treatment non-response (HRA+TNR) with TNR defined as ≥ 1 T1 Gd⁺ or ≥ 9 T2 lesions during the yr before study entry while on therapy with other DMDs. Data for patients treated with CT 3.5 or PBO who fulfilled these criteria and achieved NEDA status (defined as no qualifying relapses, no 3-month confirmed EDSS progression, no T1 Gd⁺ lesions and no active T2 lesions) were compared over the 2-yr study using

odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (95%CI).

Results: In each HDA subgroup, the proportion of patients who fulfilled individual NEDA criteria was higher with CT3.5. For example, in the HRA subgroup, 76% of CT3.5-treated patients (n=130) were relapse-free and 84% were T1 Gd⁺ lesion-free vs 49% and 31%, respectively, for PBO (n=131). In the HRA+TNR subgroup, 77% were relapse-free and 85% were T1 Gd⁺ le-

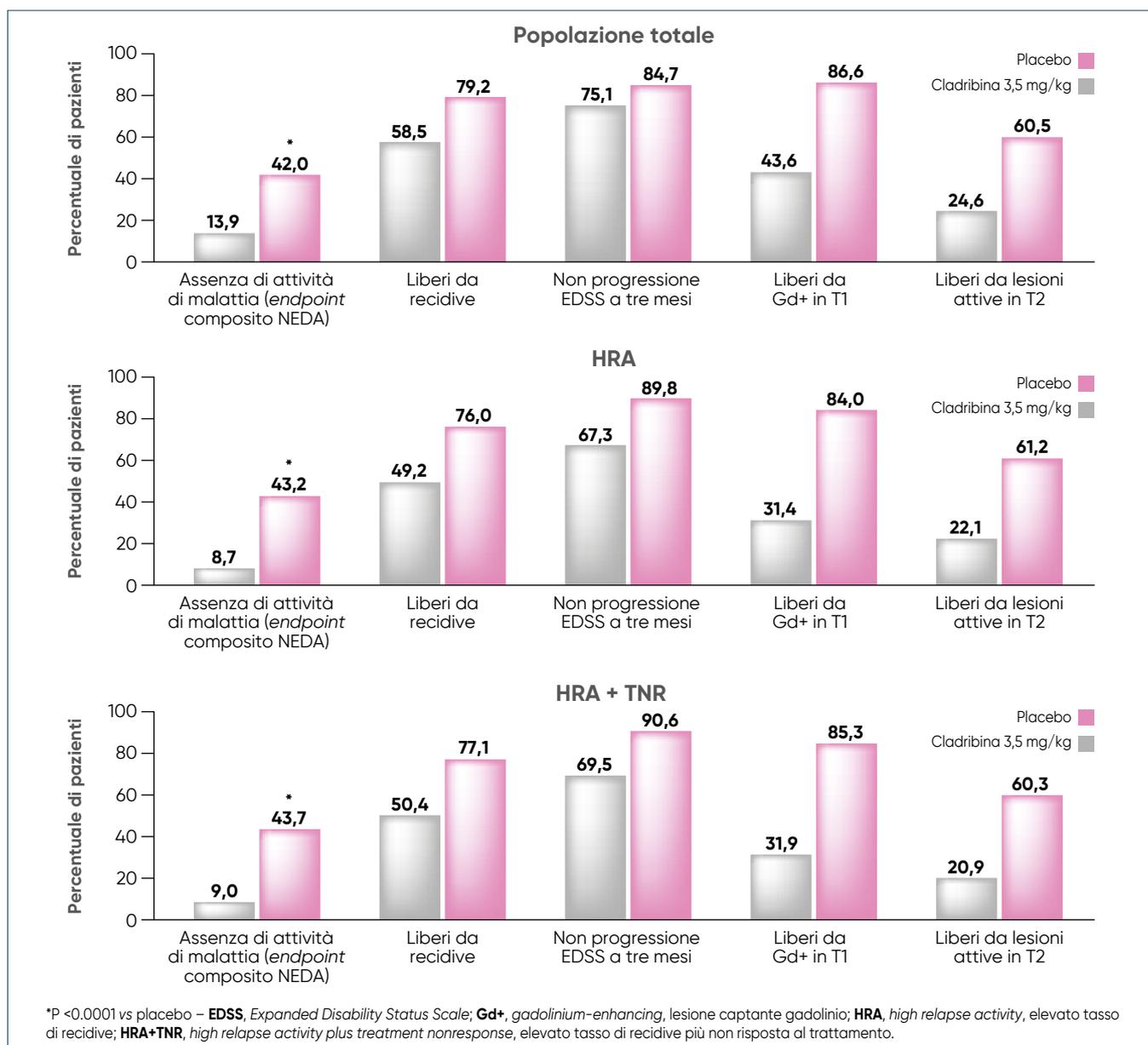


Figura 2. Studio CLARITY: cladribina vs placebo. Percentuali di pazienti valutabili che centrano i diversi componenti dell'endpoint composito NEDA (no evidence disease activity, non evidenza di attività di malattia). Rispetto alla popolazione totale dello studio, entrambi i sottogruppi ad elevata attività di malattia hanno più possibilità di restare in NEDA se trattati con cladribina 3.5 mg/kg (da Giovannoni G, et al. ECTRIMS-ECTRIMS 2017, Poster P1143)

sion-free with CT 3.5 (n=140) vs 50% and 32%, respectively for PBO (n=149). Composite NEDA score: 43.2% of the HRA subgroup and 43.7% of the HRA+TNR subgroup in CT3.5-treated patients were disease activity free compared with 8.7%, (OR 8.02, 95%CI: 3.93;16.35, $p < 0.0001$) and 9.0% (OR 7.82, 95%CI:4.03;15.19, $p < 0.0001$) respectively, of PBO recipients. These values were significantly more favourable than each non-HDA counterpart subgroup in HRA+TNR patients. In the overall CLARITY population, the composite NEDA score also favoured CT (n=433) over PBO (n=437; OR 4.46, 95%CI:3.18;6.26, $p < 0.0001$).

Conclusions: In a large study of patients with active RMS, treatment with CT3.5 significantly increased the proportion of HDA patients with no evidence of disease activity compared with PBO.

Sicurezza di cladribina

I dati presentati al Congresso di Parigi caratterizzano ulteriormente il favorevole profilo di sicurezza del nuovo farmaco per la SM, in particolare per quanto riguarda il rischio infettivo e oncologico. Un'approfondita analisi di sicurezza sul pool di coorti degli studi CLARITY, CLARITY extension, ORACLE-MS e del registro prospettico PREMIERE (per una popolazione "globale" di 10.000 pazienti/anno e un follow-up fino ad 8 anni e oltre) conferma i risultati dei singoli studi registrati (POSTER P1142).

POSTER P1142

Cook S, et al. [Infections during periods of grade 3 or 4 lymphopenia in patients taking cladribine tablets 3.5 mg/kg: data from an integrated safety analysis](#)

Background: Cladribine tablets given annually for 2 years in short-duration courses showed efficacy in a spectrum of patients with relapsing multiple scler-

osis. The most common adverse event (AE) was lymphopenia, reflecting the mode of action of cladribine. An integrated analysis of safety showed that the incidence of infections overall was not higher in patients receiving cladribine tablets 3.5 mg/kg than in patients receiving placebo, except for a small increased risk of herpes zoster.

Objective: This post-hoc analysis examined the infectious AEs occurring during exact periods of Grade 3 or 4 lymphopenia in patients treated with cladribine tablets 3.5 mg/kg; previous analyses used recovery to Grade 1 or better.

Methods: A monotherapy oral cohort was derived from CLARITY, CLARITY Extension, ORACLE-MS and the PREMIERE registry, with 923 patients receiving cladribine tablets 3.5 mg/kg. The AE profile for cladribine tablets 3.5 mg/kg during the exact periods of Grade 3 or 4 lymphopenia was analysed (the onset of the Grade 3 or 4 lymphopenia to first Grade 2 or lower plus 2 weeks). Adjusted AE incidences per 100 patient years (Adj-AE per 100PY) were calculated.

Results: Adj-AE per 100PY for any infections and infestations during periods of Grade 3 or 4 lymphopenia (with G3/4) was 57.53 vs 24.50 outside these periods (without G3/4). Types of infectious AEs with G3/4 were similar to without G3/4 and did not show any specific pattern. More than half of cases occurring with G3/4 were easily-treatable infections of the upper respiratory tract (Adj-AE per 100PY: nasopharyngitis, 13.48 vs 5.24 without G3/4; upper respiratory tract infection, 9.67 vs 3.41 without G3/4; pharyngitis; 4.51 vs 0.73 without G3/4). Herpes zoster was reported in 4 patients with G3/4 (Adj AE per 100PY 4.50 vs 0.73 without G3/4); cases were dermatomal and mild to moderate in severity. Single occurrences were reported for most infectious AEs. Opportunistic infections were single

occurrences of "urinary tract infection fungal" and "fungal infection" (preferred terms) and neither was severe or serious. There were no opportunistic infections that were difficult to treat.

Conclusions: Severe lymphopenia resulted in an increased frequency of infections but did not have any differential effect on the type of infectious AEs in patients treated with cladribine tablets 3.5 mg/kg monotherapy. The profile of herpes zoster was uncomplicated, consistent with the findings of previous safety analyses.

L'analisi integrata ha confermato l'incidenza aumentata di infezioni durante i periodi di linfopenia grave (grado 3/4), ma anche che la loro tipologia era simile a quella osservata nei periodi di linfopenia non grave e, soprattutto, che nella maggior parte dei casi si è trattato di infezioni non gravi (comprese quelle da *herpes zoster*), gestibili efficacemente con l'opportuna terapia. La sicurezza di cladribina in monoterapia orale (3,5 mg/kg) è stata confermata anche relativamente al rischio oncologico (POSTER P1878). In un analogo pool di pazienti, l'incidenza complessiva di neoplasie nei pazienti trattati con cladribina non è stata significativamente diversa dall'incidenza in una popolazione di riferimento (GLOBOCAN, *global malignancy database* e, per i tumori cutanei non-melanomi, allo specifico [Registro danese](#) – I dati del progetto [GLOBOCAN](#) sono attualmente incorporati in [Cancer Today](#), una piattaforma web interattiva del [Global Cancer Observatory](#)).

POSTER P1878

Galazka A, et al. [An analysis of malignancy risk in the clinical development programme of cladribine tablets in patients with relapsing multiple sclerosis \(RMS\)](#)

Background: An independent meta-analysis (Pakpoor et al. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015;2:e158) assessed malignancy risk in Phase III trials (with a 2-year duration) of disease modifying drugs (DMDs) in patients with relapsing MS (RMS). This found no increased rate of malignancy with cladribine tablets (CT) compared with other DMD treatment groups, but an unusually low rate was observed in the placebo group. Lymphocyte reductions occur following annual courses of CT, but are transient relative to the sustained clinical efficacy characteristic of selective immune reconstitution therapy. Data from additional trials involving treatment with CT 3.5 mg/kg (CT3.5) and a safety registry (up to 8 years of follow up) are now available, allowing further insights into malignancy risk.

Objective: To assess malignancy risk with CT3.5 monotherapy and placebo (PBO) in data from 3 Phase III trials and the PREMIERE registry, and to compare the incidence rate with a global malignancy database.

Methods: The CT 3.5 population comprised 923 patients (3433 patient-years' [PY] total exposure time) and the PBO group comprised 641 patients

(2026 PY). Individual case reports of malignancies were reviewed by an independent, blinded adjudication committee. Standardized incidence ratios (SIR) for malignancies were calculated in relation to the GLOBOCAN reference population (excluding non-melanoma skin cancers [NMSCs]) and a Danish reference population to compare NMSC rates.

Results: The incidence per 100 PY of confirmed malignancy was 0.293 (95%CI 0.158-0.544) for CT3.5 and 0.148 (95%CI 0.048-0.460) for PBO; the 95% CI (-0.166-0.414) of the risk difference included 0. Analysis of the malignancy SIR showed that the rate of malignancies with CT 3.5 was almost identical (0.97, 95%CI 0.44-1.85) to the GLOBOCAN matched reference population. The SIR for the PBO group was numerically lower (0.48, 95% CI 0.14-1.53). There were no cases of haematological, lymphoproliferative or virus-induced cancers. There was no clustering of specific tumour types, and the incidence of skin cancer was not increased after treatment with CT3.5 compared with PBO. The incidence of malignancies with CT3.5 was constant and did not increase over time.

Conclusions: Analysis of malignancy rates in a cohort that includes patients with up to 8 years of follow up confirms the conclusions of the earlier meta-analysis; the incidence of malignancies with CT3.5 is similar to that in a matched reference population.

I nuovi dati di real life (follow-up pro-tratto e registro PREMIERE) presentati al Congresso di Parigi di fatto fugano le preoccupazioni emerse dai singoli trials, nei quali si era evidenziato un "apparente squilibrio" sfavorevole per l'incidenza di neoplasie. Tale squilibrio, peraltro, non era stato confermato già da una precedente metanalisi, che aveva anche evidenziato un tasso insolitamente basso di tumori nei gruppi placebo probabilmente del tutto casuale (Pakpoor J, et al. [No evidence for higher risk of cancer in patients with multiple sclerosis taking cladribine](#). *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015;2:e158). In sintesi:

- l'incidenza di neoplasie in corso di monoterapia orale con cladribina è analoga a quella della popolazione generale di riferimento;
- l'incidenza standardizzata nei gruppi placebo è inferiore a quella attesa secondo i database epidemiologici;

REBIF È L'ESPERIENZA CHE PUOI VEDERE.¹⁻⁸

Oltre vent'anni di sperimentazione clinica ed esperienza reale con i pazienti spiegano perché i Neurologi di tutto il mondo continuano ad affidarsi a Rebif.

ESPERIENZA CHE CONTA

Rebif[®]
(interferone beta-1a)
Iniezione sc

MERCK

Depositato presso l'AlFA in data 05/10/2016 - Codice materiale: IT/REB/0816/0001

	CLADRIBINA 3,5 mg/Kg			PLACEBO		
	Pazienti con eventi	Tempo a rischio (anni)	AESI aggiustato 100 pazienti/anno	Pazienti con eventi	Tempo a rischio (anni)	AESI aggiustato 100 pazienti/anno
Anni 1-4	8	2715,45	0,29	1	1689,99	0,059
Anni 5-8+	2	711,84	0,28	2	334,59	0,598

AESI: adverse event of special interest (eventi avversi di particolare significato)

Figura 3. Cladribina versus placebo. Analisi cumulativa del rischio di neoplasia nel corso degli anni nelle coorti degli studi registrativi (CLARITY, ORACLE-MS) e del database PREMIERE. L'incidenza di tumori nei pazienti trattati si mantiene costante nel tempo, mentre aumenta nei gruppi placebo, a conferma che in questi la bassa incidenza "iniziale" è inattesa e casuale (da Galazka A, et al. ECTRIMS-ACTRIMS 2017, Poster P1878)

- la tipologia di tumori osservata nei pazienti trattati con cladribina è quella osservata nella popolazione generale, senza evidenza di incremento di neoplasie correlabili all'immunosoppressione;
- l'incidenza di neoplasie nei pazienti trattati si mantiene costante nel tempo, mentre aumenta nei gruppi placebo, a conferma che in questi la bassa incidenza "iniziale" è inattesa e casuale (Fig. 3).

Azione immunomodulante di cladribina

Al Congresso di Parigi sono stati numerosi i contributi sull'azione di cladribina sul sistema immunitario. In sintesi, sulla base dei dati ricavati dagli studi registrativi, cladribina si dimostra un immunosoppressore per linfociti T e B e cellule *natural killer* (NK), ma con un effetto moderato, discontinuo e diversificato, talora decisamente sfumato, sulle varie sottopopolazioni cellulari.

Altri dati, da confermare, suggeriscono la relativa selettività di cladribina per il sistema immunitario adattativo (immunità specifica o acquisita), con effetti molto meno marcati sull'immunità innata.

Nell'insieme il meccanismo d'azione del farmaco appare del tutto pe-

culiare, con un effetto complessivo di "immunomodulazione" che potrebbe render ragione dell'efficacia di uno schema posologico di fatto unico (POSTER P690).

POSTER P690

Stuve o, et al. [Cladribine tablets produce selective and discontinuous reduction of B and T lymphocytes and natural killer cells in patients with early and relapsing multiple sclerosis \(ORACLE-MS, CLARITY and CLARITY Extension\)](#)

Background: Efficacy of cladribine tablets 3.5mg/kg (cumulative dose given in short courses annually for 2 years) has been demonstrated in patients with early MS (ORACLE-MS) and in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) in CLARITY/CLARITY Extension studies.

Objective: To evaluate the effect on B and T lymphocyte and natural killer (NK) cell profiles after the first administration of cladribine tablets in the ORACLE-MS, CLARITY and CLARITY Extension studies.

Methods: Longitudinal evaluation of peripheral blood lymphocyte subtypes was conducted for patients receiving the first course of cladribine tablets either as part of the initial 3.5mg/kg active treatment groups (ORACLE-MS

and CLARITY) or the placebo switched to active treatment groups (CLARITY Extension). Lymphocytes were immunophenotyped at baseline, and Weeks 5, 13, 24 and 48. Changes in absolute cell numbers and composition of lymphocyte subtypes were evaluated.

Results: The baseline distributions of absolute lymphocyte counts (ALC) were similar across studies. Temporal profiles of CD19+ B lymphocytes and CD4+ and CD8+ T lymphocytes were generally consistent across studies. The most rapid reduction in cell numbers occurred in the CD19+ B cell compartment (approximately 75% at Week 5 in each study). Nadir for CD19+ B cells was reached at Week 13 with an 81%, 84% and 82% median reduction for patients treated with cladribine tablets in CLARITY (N=97), CLARITY Extension (N=136), and ORACLE-MS (N=41). Reconstitution of CD19+ B cells towards baseline occurred from Week 24 to 48. CD4+ and CD8+ T cells were also markedly reduced in numbers, but to a lesser degree than CD19+ B cells (at most 55% at Week 13 for CD4+ cells and 48% at Week 48 for CD8+ cells in patients treated with cladribine tablets in ORACLE-MS). Reductions in T cells were discontinuous but had not fully returned to baseline by week 48. CD16+/CD56+ NK

cells were also transiently reduced with cladribine tablets; nadir occurred at Week 13 in ORACLE-MS (44% reduction), with recovery evident at Weeks 24 (29% reduction) and 48 (23% reduction).

Conclusions: Cladribine tablets achieved an early and discontinuous reduction of peripheral blood B cells with a rapid reconstitution to baseline, and a moderate and discontinuous reduction in T cell counts. Treatment with cladribine tablets is associated with early decreases in NK cells followed by rapid recovery.

In particolare, cladribina determina:

- una precoce e marcata riduzione dei linfociti B CD19+ (75% alla settimana 5, oltre l'80% alla settimana 13), ma discontinua con ricostituzione in tempi rapidi dei valori basali (tra le settimane 24 e 48);
- una meno marcata riduzione dei linfociti T (55% alla settimana 13 per CD4+; 48% alla settimana 48 per Cd8+), anch'essa discontinua, ma con ricostituzione più lenta (oltre la settimana 48);

- un precoce decremento anche delle cellule NK (44% alla settimana 13), seguito da una rapida ricostituzione (tra le settimane 24 e 48).

Una specifica analisi dello studio ORACLE (POSTER P667) ha inoltre dimostrato un diversificato effetto di cladribina sulle sottopopolazioni di linfociti T con riduzioni selettive più marcate alla settimana 13 per le cellule effettrici (54%) e alla settimana 24 per i linfociti T di memoria centrale (63%), ma che nel primo ciclo di terapia l'entità dell'effetto immunosoppressivo sulle varie popolazioni di T è comparabile e comunque tale da non determinare modificazioni marcate del pattern percentuale.

POSTER P667

Stuve O, et al. [Effects of cladribine tablets on CD4+ T cell subsets in the ORACLE-MS Study: results from an analysis of lymphocyte surface markers](#)
Background: ORACLE-MS demonstrated the efficacy of cladribine tablets 3.5mg/kg (cumulative dose over 2 years) in patients with early multiple sclerosis (MS). Evaluation of lymphocyte

subtypes from patients in the cladribine tablets 3.5 mg/kg arm of the study showed that a transient ~82% median reduction in CD19+ B cell count occurred by week 13 with reconstitution from week 24 to 48. CD4+ and CD8+ T cells were also reduced (median reductions between ~40 and ~55%). Because of the durable clinical effects of cladribine tablets, the influence on cells with regulatory immune function is also of interest.

Objective: To examine effects on central and effector memory CD4+ T cells and naturally occurring regulatory CD4+ T cells (nTregs) after the first administration of cladribine tablets in the ORACLE-MS study.

Methods: Peripheral blood T lymphocytes were immunophenotyped at baseline, and weeks 5, 13, 24 and 48 in patients treated with cladribine tablets at week 1 and week 5 in ORACLE-MS (3.5 mg/kg group; n=41) using T lymphocyte surface markers. Absolute numbers and proportions of central memory (CD4+RO+CCR7+), effector memory (CD4+RO+CCR7-), Th1-type (CD4+CXCR3+) and nTregs (CD4+CD25+CD127-), including naïve-like nTregs (CD4+CD25+CD127-RA[HI]+) and memory-like nTregs (CD4+CD25+CD127-RA-) were measured.

Results: Greatest median reductions from baseline in absolute cell numbers occurred at week 13 for effector memory cells (-54%) and week 24 for central memory (-63%) and Th1-type cells (-51%) with similar or slightly increased levels of these CD4+ cell subtypes at week 48. Over time, there was a reduction (~5%) in the proportion of the central memory cells in total CD4+ cells, but no change in proportion for effector memory and Th1-type cells. Absolute numbers of nTregs (-48%), naïve-like nTregs (-67%) and memory-like nTregs (-42%) were decreased at week 48. The proportions



of nTregs and naïve-like nTregs in total CD4+ cells were not changed. Memory-like nTregs slightly increased up to 48 weeks after treatment with cladribine tablets (median increase from baseline in the proportion of memory-like nTregs was 11% at week 48).

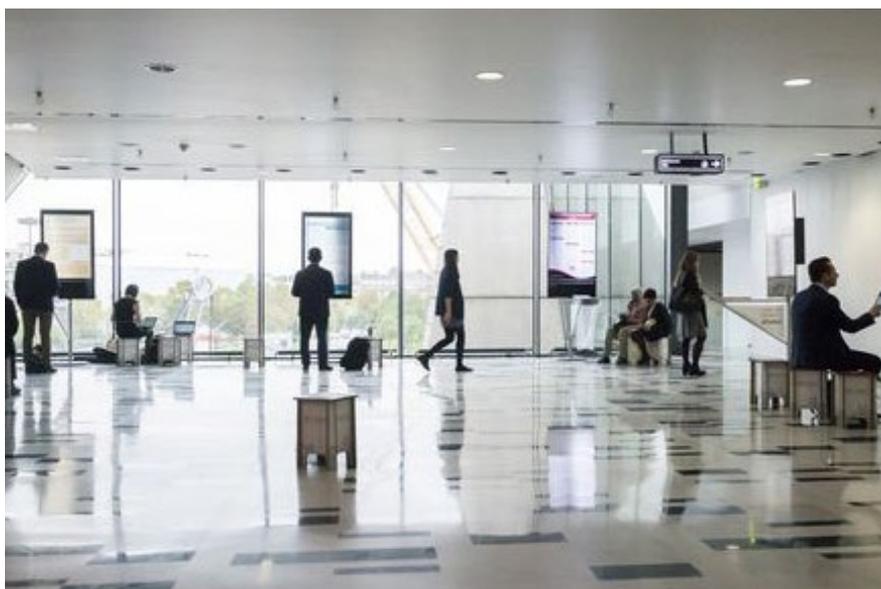
Conclusion: The first administration of cladribine tablets has a comparable magnitude of effect on CD4+ T cell subpopulations, with no dramatic shifts in their proportions. Further investigation is ongoing to explore the implications for the mechanism of action of cladribine tablets in MS and the effects of retreatment in the second year.

Da notare comunque che cladribina determina anche un persistente decremento dei linfociti T helper di tipo 1 (Th1), che hanno attività pro-infiammatoria, e delle cellule della memoria patologiche, mentre le cellule della memoria regolatrici tornano a valori normali, o lievemente aumentati, tra le settimane 24 e 48. Nell'insieme cladribina pare indurre un favorevole pattern di immunità adattiva che potrebbe concorrere alla sua protratta efficacia. Necessitano ulteriori studi per meglio definire queste correlazioni ed anche per verificare gli effetti del "ri-trattamento" nel secondo anno.

Infine, vale la pena citare un'analisi specifica degli studi CLARITY e dello studio osservazionale PREMIERE (POSTER P1141) che ha invece dimostrato effetti decisamente meno marcati di cladribina sull'immunità innata (conte di neutrofili e monociti).

POSTER P1141

Soelberg-Sorensen P, et al. [Innate immune cell counts in patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis \(RRMS\) treated with cladribine tablets 3.5 mg/kg in CLARITY and CLARITY Extension](#)



Background: In CLARITY and CLARITY Extension, lymphopenia was the most common adverse event, consistent with the mechanism of action of cladribine tablets (CT). Absolute lymphocyte counts (ALC) were shown to recover towards the normal range over time in these studies.

Objective: To evaluate the effect of CT on innate immune cell counts.

Methods: Data from patients randomised to CT 3.5 mg/kg (CT 3.5; cumulative dose over 2 years) in CLARITY or CLARITY Extension (N=685) were pooled to provide long-term follow-up data. Data from patients randomised to placebo in CLARITY and followed up in PREMIERE are also reported (N=435). Neutropenia was graded by Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0.

Results: At baseline (start of CLARITY or CLARITY Extension), median (Q1-Q3) neutrophil counts were $4.19 \times 10^9/L$ (3.30-5.31) for CT 3.5 and $4.20 \times 10^9/L$ (3.41-5.35) for placebo. At the end of Year 1 (48 weeks), median neutrophil counts were $3.80 \times 10^9/L$ (2.91-4.94) and $4.24 \times 10^9/L$ (3.28-5.50) for CT 3.5 and placebo, respectively. At the end of Year 2 (96 weeks), neutrophil counts were $3.71 \times 10^9/L$

(2.90-4.70) and $4.30 \times 10^9/L$ (3.32-5.46) in CT 3.5 and placebo patients, respectively. At the end of Years 3 and 4 (144 and 192 weeks), neutrophils in the CT 3.5 group (with no further treatment) plateaued at $3.60 \times 10^9/L$.

In the placebo group, median neutrophils were $4.28 \times 10^9/L$ (3.30-5.25) and $3.46 \times 10^9/L$ (2.49-5.80) at the end of Years 3 and 4, respectively. Following CT 3.5 treatment, neutrophil counts remained within the normal range ($>2.03 \times 10^9/L$) over the 2 treatment years and beyond, and ≤ 6 ($< 2\%$) patients treated with CT 3.5 reported Grade 3 or 4 neutropenia at any single time point. Baseline median (Q1-Q3) monocyte counts were $0.40 \times 10^9/L$ (0.30-0.50) for CT 3.5 and $0.42 \times 10^9/L$ (0.31-0.53) for placebo.

At the end of Year 1 (48 weeks), the monocyte count was $0.36 \times 10^9/L$ (0.27-0.45) for CT 3.5 and $0.42 \times 10^9/L$ (0.34-0.53) for placebo. At the end of Years 2, 3 and 4, monocytes in the CT 3.5 group were $0.34 \times 10^9/L$ (0.28-0.45), $0.36 \times 10^9/L$ (0.28-0.48), and $0.36 \times 10^9/L$ (0.26-0.44), respectively. In the placebo group, monocytes were $0.41 \times 10^9/L$ (0.30-0.51), $0.40 \times 10^9/L$ (0.32-0.50) and $0.42 \times 10^9/L$ (0.32-0.55) at the end of Years 2, 3 and 4, respectively.

Conclusions: *These data, together with the previously-reported data on ALC, support the concept that CT selectivity reduces adaptive immune cell counts, and that the impact on the innate immune system is relatively minor.*

In definitiva sembra emergere un'azione mirata da parte di cladribina sul sistema immunitario adattivo dei pazienti affetti da SM. Gli effetti discontinui e selettivi del farmaco renderebbero ragione della sua comprovata efficacia nel ricostituire il sistema immunitario alterato dalla malattia e ne consentono una somministrazione secondo uno schema assolutamente unico, ovvero efficace a lungo termine senza necessità di somministrazioni continuative e di monitoraggio frequente.

Relativamente a ocrelizumab - un anticorpo monoclonale umanizzato, selettivamente efficace nel neutralizzare i linfociti B CD20+ implicati nell'attacco anticorpale alla mielina - si segnalano due significativi contributi.

Il primo (POSTER P654), un'analisi degli studi OPERA I e II (*versus* interferone beta-1a), ha confermato che il farmaco (600 mg per infusione endovenosa ogni 6 mesi, con due infusioni da 300 mg a due settimane di distanza l'una dall'altra) è in grado di ridurre la progressione della disabilità anche in un sottogruppo di pazienti a più alto rischio di SM secondariamente progressiva sulla base del punteggio EDSS (*Expanded Disability Status Scale*).

POSTER P654

Kappos L, et al. [Ocrelizumab reduces disability progression independent of relapse activity in patients with relapsing multiple sclerosis](#)

Background: *Ocrelizumab (OCR) showed superior efficacy vs interferon beta-1a (IFNβ1a) in the Phase III*

OPERA I and OPERA II trials in relapsing multiple sclerosis (RMS). Confirmed disability progression (CDP) based on a composite of the Expanded Disability Status Scale (EDSS), timed 25-foot walk (T25FW) and 9-hole peg test (9HPT) may better characterize aspects of disability progression, such as ambulation and hand/arm function, than EDSS alone and has improved sensitivity for assessing progression in secondary progressive multiple sclerosis (SPMS).

Objective: *To assess OCR vs IFNβ1a on composite CDP independent of relapse activity (CCDP-IRA) in patients with RMS.*

Methods: *RMS patients, including SPMS patients with relapses, in OPERA I and OPERA II (NCT01247324/NCT01412333) received OCR 600 mg IV q24w or IFNβ1a 44 μg SC tiw over 96 weeks. CCDP was defined as disability progression measured by EDSS (increase of ≥1.0 or 0.5 if baseline >5.5) or ≥20% increase in T25FW or ≥20% increase in 9HPT confirmed after ≥12 or ≥24 weeks. For Definition 1 of CCDP-IRA the reference EDSS/T25FW/9HPT was re-baselined at first available assessment ≥30 days after each relapse and no relapse should occur between baseline and initial disability progression [IDP], as well as within 30 days after IDP and 30 days prior to IDP confirmation. Definition 2 included a period of no relapse for 30 days after IDP confirmation. A subgroup analysis included patients at potentially higher risk of SPMS based on baseline EDSS ≥4.0 and pyramidal Kurtzke Functional Systems Score ≥2.*

Results: *In the pooled intention-to-treat (ITT) cohort (N=1,656), the risk reduction (RR; OCR vs IFNβ1a) for 12- and 24-week CCDP was 34% (30.7% vs 21.5%; p< 0.001) and 31% (22.6% vs 16.1%; p=0.002). The 12- and 24-week*

CCDP-IRA RRs for Definition 1 were 24% (25.4% vs 19.6%; p=0.010) and 22% (19.2% vs 14.9%; p=0.046); and for Definition 2 were 25% (25.4% vs 19.5%; p=0.008) and 23% (19.2% vs 14.8%; p=0.039). In the subgroup at higher risk of SPMS, 12- and 24-week RRs for CCDP-IRA (Definition 2) were 40% (31.2% vs 19.1%; p=0.022) and 36% (26.9% vs 16.6%; p=0.064). All components of CCDP-IRA in the ITT and subgroups followed similar trends.

Conclusions: *The results show that considerable disability progression in RMS occurs independently of protocol-defined relapses. Ocrelizumab significantly reduced this progression vs IFNβ1a in the OPERA ITT population of RMS patients and more so in the subgroup at higher risk of SPMS.*

Da notare che nell'analisi è stato utilizzato, per confermare la progressione della disabilità, un parametro composito costituito, oltre che dalla "classica" EDSS, da altri due indicatori di disabilità: la velocità di deambulazione (*timed 25-foot walk*, T25FW) e la funzionalità degli arti superiori/destrezza digitale valutata con il test dei 9 pioli (*9-hole peg test*, 9HPT); il parametro composito non tiene quindi conto delle recidive cliniche della malattia (CCDP-IRA, *composite confirmed disability progression independent of relapse activity*).

In effetti, l'analisi degli studi OPERA ha dimostrato che la progressione può verificarsi indipendentemente dalla comparsa di recidive.

Il CCDP-IRA è uno dei tanti parametri emergenti che possono essere particolarmente utili per evidenziare, con un monitoraggio di precisione, l'attività subclinica della malattia. A tal proposito, si segnalano:

- un nuovo algoritmo per evidenziare alla risonanza magnetica le cosid-

dette *Slowly Evolving Lesions* (SEL), considerate un indice di attività cronica della malattia a livello cerebrale, indipendentemente dalla presenza di “lesioni acute”; le lesioni a lenta evoluzione di fatto possono rilevare precocemente la perdita focale di tessuto cerebrale (“buchi neri”) – vedi Elliot C. *Detection and characterisation of slowly evolving lesions in multiple sclerosis using conventional brain MRI*. Presentazione orale/[abstract 186](#) - *webcast online* previa registrazione);

- il test dell'acuità visiva con lettere a basso contrasto (*Low Contrast Letter Acuity*, LCLA) – vedi Balcer L. *Effect of ocrelizumab vs that of interferon beta-1a on visual outcomes in patients with relapsing multiple sclerosis in the OPERA studies*. Presentazione orale/[abstract 192](#) - *webcast online* previa registrazione);

- la tecnologia digitale, ovvero una serie di test neurologici e di monitoraggio passivo attraverso sensori e l'impiego di smartphone: ad esempio, il test del “pizzicotto” con lo smartphone può individuare un deficit subclinico in soggetti con test dei nove pioli normale – vedi Mulero P. *Interim analysis from FLOODLIGHT: a prospective pilot study to evaluate the feasibility of conducting remote patient monitoring with the use of digital technology in patients with multiple sclerosis*. [Poster P1226](#))

Nel secondo contributo sono stati presentati i risultati della fase di estensione dello studio ORATORIO (*versus* placebo – [POSTER P1234](#)), mirata a confermare la persistente efficacia di ocrelizumab nella SM primariamente progressiva (SM-PP).

Anche in questo caso per valutare la disabilità è stato utilizzato il CCDP-IRA.

POSTER P1234

Wolinsky JS, et al. [Sustained and durable reduction in confirmed disability progression in patients with primary progressive multiple sclerosis receiving ocrelizumab: findings from the phase III ORATORIO study extended control period](#)

Background: Ocrelizumab (OCR), an FDA-approved humanised monoclonal antibody that selectively targets CD20+ B cells, had superior efficacy versus placebo (PBO) in patients with primary progressive multiple sclerosis (PPMS) in the double-blind period (DBP; cut-off 24 July 2015) of the Phase III ORATORIO study (NCT01194570). The primary endpoint was 12-week confirmed disability progression (CDP).

At the end of the DBP, patients remained on treatment as originally randomised and remained blinded to treatment assignment.

After ascertaining that the study was positive, sites were unblinded (12 October 2015) and patients could enter the open-label extension (OLE). The extended controlled treatment period (ECP) ranged from randomisation until the first OLE dose, and was completed when the last patient entered OLE (27 April 2016).

Objective: To evaluate the effects of OCR vs PBO on disability progression during the ECP of ORATORIO.

Methods: Patients were randomised (2:1) to OCR 600 mg or PBO every 24 weeks for ≥ 120 weeks until a prespecified number of CDP events occurred during the DBP.

Time to onset of CDP from baseline (BL) sustained for at least 12 or 24 weeks, a composite 12/24-week CDP (cCDP; defined as time to first onset of either CDP, or $\geq 20\%$ increases in timed 25-foot walk test [T25FW] or 9-hole peg test) and con-

firmed (12-/24-week) 20% increase in T25FW were evaluated. CDP was defined as an increase from BL Expanded Disability Status Scale (EDSS) score (≥ 1 point if BL EDSS ≤ 5.5 or ≥ 0.5 points if BL EDSS > 5.5).

Results: Data from 488 OCR and 244 PBO randomised patients were analysed. Relative risk reductions (RRRs) with OCR vs PBO seen in the DBP for 12- and 24-week CDP (24% [$p=0.032$] and 25% [$p=0.037$]) slightly increased in the ECP (25% [$p=0.020$] and 30% [$p=0.005$]). Comparable increases in 12- and 24-week cCDP RRRs from the DBP (26% [$p=0.001$] and 29% [$p < 0.001$]) were also seen during the ECP (27% [$p < 0.001$] and 30% [$p < 0.001$]). Further, the RRRs associated with OCR vs PBO during the DBP for $\geq 20\%$ worsening in T25FW with 12 or 24-week confirmation (25% [$p=0.005$] and 27% [$p=0.006$]) remained consistent overall during the ECP (24% [$p=0.008$] and 28% [$p=0.002$]).

Conclusions: The significant and clinically meaningful benefit in reducing disability progression by OCR in patients with PPMS in the ORATORIO study continues to accrue and is durable with ongoing treatment.

I risultati confermano che ocrelizumab è in grado di garantire un significativo beneficio clinico sulla progressione della disabilità in pazienti con SM-PP e che tale beneficio persiste e si incrementa nel tempo.

Lo studio ORATORIO è il primo trial con esito positivo per la SM-PP. Ocrelizumab, già approvato negli Stati Uniti e in altri Paesi, è di prossima commercializzazione anche in Europa, avendo ottenuto recentemente la necessaria approvazione dell'EMA per il trattamento anche della SM-PP all'esordio ([link](#)). ■

REBIF È L'ESPERIENZA CHE FA LA DIFFERENZA.¹⁻⁸



Oltre vent'anni di sperimentazione clinica ed esperienza reale con i pazienti spiegano perché i Neurologi di tutto il mondo continuano ad affidarsi a Rebif.

Depositato presso l'UIFA in data 05/10/2016 - Codice materiale: ITREB0816/0001

ESPERIENZA CHE CONTA

Rebif[®]
(interferone beta-1a)
Iniezione sc

MERCK

1. PRISMS Study Group. *Lancet*. 1998;352(9139):1498-1504. 2. PRISMS Study Group. *Neurology*. 2001;56(12):1628-1636. 3. Kappos L, et al. *Neurology*. 2006;67(6):944-953. 4. Kappos L, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;0:1-6. 5. Schwid S, et al. *Clin Ther*. 2007;29(9):2031-2048. 6. Rebif[®]. EU summary of product characteristics. July 2016. 7. SPECTRIMS Study Group. *Neurology*. 2001;56:1496-1504. 8. Veugelers P, et al. *Mult Scler*. 2009;15(11):1286-1294.

L'intervista a...



dott. Claudio Gasperini

Innovazioni tecnologiche e applicazioni cliniche - L'importanza di un PDTA virtuale

Intervista al Dott. Claudio Gasperini, vincitore del bando indetto da Merck Serono con il patrocinio della SIN "Interazione tra ospedale e territorio attraverso strumenti Digital Health per migliorare la qualità di vita del paziente con sclerosi multipla" premiato in occasione del XLVIII Congresso Nazionale SIN)



Leggi il QR Code dal tuo dispositivo per visualizzare l'intervista



Equipe del Centro SM dell'Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma



La sclerosi multipla in un contesto che cambia: progressi scientifici, nuove terapie, modelli assistenziali integrati, scenari economici complessi

Highlights dal XLVIII Congresso della Società Italiana di Neurologia (SIN)

Napoli, 14-17 ottobre 2017

a cura della Redazione

Nella sua presentazione, il Prof. Giocchino Tedeschi, presidente del XLVIII Congresso della Società Italiana di Neurologia (SIN) svoltosi recentemente a Napoli, ha posto l'accento sullo "scenario articolato e complesso" in cui si trovano ad operare le diverse anime - accademica, ospedaliera e territoriale - della neurologia italiana, ribadendo nel contempo l'ineludibilità di una profonda sinergia, mirata al comune obiettivo primario: la salute del paziente. Per la sclerosi multipla (SM), in particolare, l'evoluzione costante del progresso scientifico, la disponibilità di nuovi farmaci, la definizione di nuovi modelli di approccio terapeutico-gestionale, la necessaria attenzione ai bisogni della "persona" malata richiedono un costante aggiornamento, non sempre facile nell'impegnativa realtà quotidiana. In tal senso, particolarmente significativi sono stati due Simposi del Congresso, realizzati in collaborazione con Merck Serono: nel primo (**Oltre 20 anni di esperienza clinica in sclerosi multipla: il ruolo dell'interferone beta in un contesto che cambia**) si è fatto il punto, con la moderazione della Prof.ssa Bonavita (Napoli) e della

Prof.ssa Cocco (Cagliari), sul "posizionamento" attuale dell'interferone beta, ovvero di una terapia consolidata per la quale, in uno scenario in rapida evoluzione, emergono nuove possibilità e prospettive.

Nel secondo Simposio, (**Verso il reset del sistema immunitario e la remissione a lungo termine nella sclerosi multipla: razionale e nuove opportunità**), moderato dal Prof. Tedeschi (Napoli) e dalla Prof.ssa Trojano (Bari), si è invece discusso di un argomento di estremo interesse, ovvero di immunosoppressione/immunomodulazione e delle nuove strategie terapeutiche possibili con la recente disponibilità di farmaci innovativi come la cladribina.

Prima di una breve sintesi dei due Simposi, va segnalato che nel corso del Congresso sono stati premiati i vincitori del bando "[Interazione tra ospedale e territorio attraverso strumenti di Digital Health per migliorare la qualità di vita del paziente con Sclerosi Multipla](#)", bando indetto da Merck Serono, con il patrocinio della SIN. Per il 2017 (seconda edizione) il premio è stato assegnato a due progetti finalizzati proprio alla

"sinergia" auspicata dal Presidente del Congresso:

- un modello informatico di gestione della patologia cronica (*Chronic Care Model*), ovvero un Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) digitale esportabile in altri ambienti (Gasperini C. *Digital PDTA: Modello di dialogo digitale tra centro clinico e territorio* - [link](#)) - è prevista anche la realizzazione di un'app mobile, con la quale la persona con SM e/o il caregiver si interfacerà con la rete clinica;
- un modello avanzato ed articolato di *case manager* con la creazione di una piattaforma informatica in cui convergano le competenze del neurologo del Centro SM e quelle di altri operatori sanitari (medico di base, specialisti coinvolti nel processo di cura, terapisti della riabilitazione, infermieri assistenti sociali), con accesso "protetto" anche della persona malata e del caregiver, come soggetti attivi del processo di cura (Moccia M. *Informatizzazione delle funzioni di case manager per una gestione integrata e altamente personalizzata della sclerosi multipla* - [link](#)).

Oltre 20 anni di esperienza clinica in sclerosi multipla: il ruolo dell'interferone beta in un contesto che cambia

Nel primo intervento (*Escalation e switching laterale: pratica consolidata e problemi aperti*), il Prof. Francesco Patti (Università di Catania) ha premesso che, anche in uno scenario in rapida evoluzione, esiste ancora una larga percentuale di pazienti con SM che possono essere trattati con interferone beta-1a o altri farmaci modificanti il decorso della malattia (DMDs, *Disease Modifying Drugs*) cosiddetti di prima linea. Come ampiamente dimostrato in significativi studi osservazionali di *real life*, la precocità del trattamento è in ogni caso fondamentale per ritardare la progressione irreversibile della disabilità ([Bergamaschi R, et al. Mult Scler 2016](#)). Va d'altra parte sottolineato che, a partire dagli anni Novanta, la disponibilità degli interferoni e di altri efficaci DMDs di prima linea - e, dal 2010, di nuovi farmaci di seconda linea - ha sostanzialmente modificato il decorso della malattia, allungando sensibilmente (di almeno 4 anni) il tempo al raggiungimento di un punteggio ≥ 6 alla EDSS (*Expanded Disability Status Scale*), come dimostrato da un recente studio monocentrico italiano ([Capra R, et al. Mult Scler 2017](#)); altri fattori hanno concorso a questa favorevole evoluzione, primo fra tutti una diagnosi più precoce (resa possibile dalla sostituzione dei criteri Poser con i McDonald), ma anche un ipotizzabile - ma non ancora dimostrato con certezza - cambiamento fenotipico della malattia ([Uitdehaag BMJ et al. Curr Med Res Opin 2011](#)), con crescente prevalenza di forme lievi-moderate di SM recidivante-remittente (SM-RR). L'incertezza tra effetto della terapia e/o malattia diagnosticata più precocemente e/o forse meno aggressiva complica, per così dire, la

decisione terapeutica, già peraltro necessariamente condizionata da molteplici valutazioni non solo di efficacia/risposta e sicurezza del trattamento, ma anche di costi, di esperienza del curante e, soprattutto, di preferenze del paziente-persona.

In presenza di predittori di risposta terapeutica di buona, ma non assoluta, attendibilità - ci si riferisce, in particolare, al punteggio Rio modificato ([Freedman MS et al., Mult Scler 2014 / ACTRIMS-ECTRIMS 2014 Poster 765](#)) - e in sostanziale carenza di altri biomarcatori adeguati, la personalizzazione della terapia deve sì poggiarsi su recidive cliniche e *imaging* di risonanza magnetica (MRI) ma, anche e forse soprattutto, sulla storia clinica complessiva del singolo paziente-persona: in altri termini, una singola recidiva o una nuova lesione cerebrale comparso in un decorso "storico" del tutto favorevole, magari dopo un più o meno lungo periodo di "inattività", non può essere l'unico determinante per modificare "immediatamente" la strategia terapeutica, ovvero optare per un *early switch* ad un farmaco di seconda linea o comunque valutabile come potenzialmente più efficace sulla base degli studi clinici controllati. Si considerino, inoltre, la non omogeneità e, quindi, la sostanziale non comparabilità delle coorti arruolate nei diversi *trials*, oltretutto di diversa durata, e la scarsità di studi *head-to-head*.

D'altra parte, per i DMDs di prima linea, e in particolare per l'interferone beta-1a per via sottocutanea (IFN beta-1a sc), sono state dimostrate nei diversi studi succedutisi nel tempo:

- una costante riduzione del tasso annualizzato di recidive (ARR, *Annualized Relapse Rate*): dallo 0.88 del [PRISMS](#), iniziato nel 1994 (*Prevention of Relapses and disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple*

Sclerosis - vs placebo) allo 0.22 del [TE-NERE](#), iniziato nel 2009 (*TErifluNomidE and REbif® - vs teriflunomide*) - da notare che un ARR di 0.22 è del tutto comparabile con quello ottenuto con i DMDs orali dimetilfumurato (si veda il [CHMP Public Assessment Report on Tecfidera®](#) dell'Agenzia Europea per i medicinali) e fingolimod (studi [FREEDOMS I](#) e [FREEDOMS II - FTY720 Research Evaluating Effects of Daily Oral Therapy in MS](#), FTY720/fingolimod vs placebo o interferone beta-1a intramuscolare; studio [TRANSFORMS - TRials Assessing injectable interferoN vs Fingolimod Oral in RrM](#), fingolimod vs interferone beta-1a intramuscolare)

- un'efficacia "inferiore" ma comunque significativa (AAR 0.52, con il 47% di *relapse-free* al *follow-up* a due anni) anche in pazienti con malattia attiva nonostante un precedente trattamento con DMD, come dimostrato nello studio [CARE-MS II \(Comparison of Alemtuzumab and Rebif Efficacy in Multiple Sclerosis\)](#);
- un'efficacia ancora "inferiore", ma altrettanto significativa (40-50% circa di pazienti in NEDA, *No Evidence of Disease Activity*) anche nei *trials* registrativi di ocrelizumab (studi [ORATORIO I e II - ECTRIMS 2016, Poster 1593](#));
- una dimostrata efficacia a lungo termine (fino a 15 anni) sul rischio di conversione alla forma secondariamente progressiva (riduzione del 30% circa) quando utilizzato precocemente, ad alto dosaggio (44 mcg) e per tempi protratti, ovvero ad un'elevata dose cumulativa (studio [PRISMS-15 - Kappos L, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015](#)).

Per tutte queste considerazioni, e valutando anche il suo consolidato e favorevole profilo di sicurezza, l'IFN beta-1a sc può trovare un importante "riposizionamento" nell'attuale scena-

rio terapeutico in rapida evoluzione. Nell'ambito di una personalizzazione della terapia che vada oltre il tradizionale "approccio *escalating*", vanno infatti prese in considerazione, caso per caso, strategie "di precisione", ovvero:

- *de-escalating*, in particolare nelle forme di malattia a rapida evoluzione/alta attività – dopo *induction* con un farmaco ritenuto più efficace, ancorché "più rischioso" (ad esempio, anticorpi monoclonali e immunosoppressori, tra i quali emerge la cladribina), l'IFN beta-1a sc potrebbe essere utilizzato come terapia di mantenimento/*bridging*;
- *lateral switch*, in particolare in pazienti con malattia lieve-moderata con una risposta non ottimale all'iniziale DMD – si tratta di uno *switch* parallelo in cui l'IFN beta-1a sc può essere provato, ad esempio, in alternativa ad un altro DMD di prima linea dimostratosi inefficace, "classicamente" il glatiramer acetato, se, ovviamente, la malattia non mostra una più o meno rapida evoluzione sfavorevole.

In entrambi i casi, le problematiche da affrontare nella pratica comune sono complesse: definizione e valutazione di "fallimento della terapia", con i correlati problemi di aderenza e tollerabilità del farmaco; valutazione del rapporto rischio/beneficio delle diverse opzioni; *timing* del "cambio di terapia".

Nell'esperienza personale lo *switch* laterale si è dimostrato fattibile e risulta un'opzione terapeutica ancora valida rispetto ad un'immediata strategia di *escalating* (D'Amico E, Leone C, Zanghi A, Fermo SL, Patti F. [Lateral and escalation therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: a comparative study](#). J Neurol. 2016 Sep;263:1802-9) (si veda numero 1-2/2017 di SMi-le). Si tratta di un'analisi retrospettiva dei risultati ottenuti in 91 pazienti con SM-RR nei quali, per una risposta su-

bottimale alla terapia iniziale (interferone o glatiramer acetato), si era scelto – previa valutazione ponderata sulla base soprattutto della "storia clinica" del paziente e non soltanto di recidive cliniche e MRI - lo *switch* laterale (52.7% - ad un altro "prima linea", perlopiù IFN beta-1a) o di *escalation* (47.3% - ad un "seconda linea", perlopiù fingolimod). Gli *endpoints* erano: NEDA-3 (assenza di recidive cliniche, assenza di progressione confermata della disabilità all'EDSS, assenza di attività all'MRI, ovvero di nuove lesioni T2 e/o lesioni gadolinio-positiv); tempo alla prima recidiva dopo lo *switch*; tempo al raggiungimento di un punteggio EDSS ≥ 4 . I risultati a 24 mesi evidenziano:

- il 20.8% di pazienti in NEDA-3 nel gruppo "laterale", rispetto al 18.6% nel gruppo *escalation*
- nessuna differenza nel *timing* alla prima recidiva dopo lo *switch* e al punteggio EDSS 4.

Di fatto si è osservata un'efficacia simile delle due strategie a confronto nel ritardare la progressione della malattia. In un altro studio personale non ancora pubblicato - realizzato su un'analoga popolazione di pazienti accuratamente selezionati, in cui si sono comparati fingolimod e IFN beta-1a per lo *switch* post-risposta subottimale ad un "prima linea" - si sono ottenuti risultati simili: IFN beta-1a 44 mcg e fingolimod hanno un'efficacia comparabile sul NEDA-3.

Pur con i limiti "oggettivi" dei due studi - la non randomizzazione, la definizione arbitraria di malattia lieve-moderata e di "fallimento" della terapia e, più in generale, "l'arbitrarietà" della stratificazione dei pazienti e delle scelte su tipo di *switch* e *timing* – i dati ottenuti appaiono significativi per un contributo "osservazionale" alle più attuali controversie in tema di terapia della SM e in qualche modo "rivalutano" e aprono

nuove prospettive per l'IFN beta-1a, che ha un profilo rischio-benefico del tutto favorevole e consolidato nel tempo (oltre 20 anni). In conclusione:

- i DMDs cosiddetti di prima linea, compresi gli iniettabili, si dimostrano efficaci anche in una quota significativa di pazienti con SM *highly active*;
- in pazienti con risposta subottimale, ma anche in quelli che mostrano attività di malattia in corso di trattamento con DMDs di prima linea, occorre valutare, prima di un'immediata *escalation*, l'opportunità di un *lateral switching* che può garantire il raggiungimento del NEDA.

Nel secondo intervento del Simposio (**Immunomodulazione dopo l'induzione: possibilità e prospettive**), il Prof. Antonio Bertolotto ("San Luigi Gonzaga", Orbassano, TO), ha approfondito ulteriormente le problematiche sulle possibili strategie terapeutiche nel contesto di una crescente disponibilità di farmaci. La sfida essenziale è quella di bilanciare la necessità di modificare il processo autoimmune che "mantiene" la malattia con i potenziali rischi a lungo termine (decenni). In tal senso, è opportuno premettere che il profilo di sicurezza dei nuovi farmaci orali è, per così dire, impegnativo ed *in progress* e impone quindi controlli più attenti e ravvicinati; in altri termini, mentre la modalità di somministrazione è diventata più semplice e, di conseguenza, più accettabile per i pazienti, contemporaneamente è aumentato il *burden* correlato alla necessità di uno stretto monitoraggio. Di fatto resta un bisogno insoddisfatto quello di una terapia *patient-friendly* per via e frequenza di somministrazione e che nel contempo sia "a basso monitoraggio". La gestione della malattia è oggi di fatto molto complicata. Ogni paziente fa storia a sé e la valutazione personaliz-

zata del rapporto rischio-benefico è un momento critico preliminare a scelte non facili (*trade-off*), condizionato principalmente dallo stato di attività della malattia che, se elevato, impatta ovviamente sulla soglia di accettabilità del rischio (Lugaresi A, et al. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013).

In sintesi, gli attuali protocolli di trattamento per la SM-RR, in assenza della “cura”, si distinguono in:

- *escalation* (terapia scalare) – quella “tradizionale”, che le evidenze disponibili indicano come gravata da una percentuale accettabile di eventi avversi gravi, a fronte di un’efficacia di fatto non adeguata in termini di NEDA a 10 anni (troppi pazienti manifestano progressione della malattia);
- induzione/mantenimento soltanto con DMDs di seconda linea – ovvero iniziare e continuare con un farmaco più aggressivo (con eventuale possibilità di *de-escalating* “a distanza”); l’efficacia è adeguata ma la possibilità di effetti collaterali gravi è elevata (troppi pazienti manifestano eventi avversi gravi);
- *induction* seguita da immunomodulazione (con un “prima linea”, di fatto un *de-escalating* programmato) – un approccio “moderno”, su cui però si discute perché, se gli eventi avversi gravi dovrebbero ovviamente ridursi, l’efficacia a lungo termine potrebbe non essere adeguata (alta percentuale di NEDA e bassa percentuale di pazienti con eventi avversi, almeno potenzialmente).

In letteratura sono pochi, e perlopiù non recenti, gli studi sul terzo protocollo; spesso il loro disegno non è quello metodologicamente più adeguato per valutare la strategia *induction*/immunomodulazione, che si dimostra comunque più efficace *versus* i corrispettivi bracci di controllo costituiti da pazienti sin dall’arruolamento trattati con “prima linea” (Edan G, et al. *J Neu-*

rol Neurosurg Psychiatry 2011, con mitoxantrone/IFN beta-1b; Vollmer T, et al. *Mult Scler* 2008, con mitoxantrone/glatiramer acetato). Più interessante in tal senso un trial del 2012 (Rieckmann P, et al. *Ther Adv Neurol Disord* 2012) dove, dopo l’*induction* ancora con mitoxantrone (fino a 6 mesi), i pazienti sono stati randomizzati a passare all’IFN beta-1a sc 44 mcg o a sospendere ogni terapia. Dai risultati emerge una tendenziale superiorità in termini di benefici clinici per la coorte in “mantenimento” con interferone, ma il *trend* non ha rilevanza statistica, considerando anche l’esiguità del campione. I presupposti teorici per ulteriori studi di *induction/de-escalation* metodologicamente corretti includono:

– caratteristiche del trattamento di *induction*, ovvero:

- abbattere l’aggressività della malattia (eliminare o immuno-regolare le cellule aggressive del sistema immunitario) – da notare che attualmente non disponiamo di fatto di un marcatore pienamente affidabile di “aggressività”;
- non avere un effetto *rebound*;
- avere effetti benefici duraturi e limitati eventi avversi gravi;
- promuovere un *reset* del sistema immunitario;
- non indurre altre malattie autoimmuni;
- avere un basso rischio di indurre neoplasie;
- essere attivo sulle cellule immunitarie nel sistema nervoso centrale;

– caratteristiche del trattamento di immunomodulazione, ovvero:

- efficacia mantenuta nel lungo termine;
- minimo rischio di eventi avversi gravi;
- semplicità gestionale;
- assenza di eventi avversi cumulativi con il farmaco utilizzato per l’induzione.

Da una sorta di scrematura dei farmaci disponibili emergono come induttori candidabili ciclofosfamide, mitoxantrone, alemtuzumab e, soprattutto, cladribina. Nessuno di essi possiede tutte le caratteristiche “ideali” descritte, ma la scelta potrebbe essere guidata caso per caso, a seconda del “fenotipo” di malattia/paziente-persona da trattare. Nel determinare il momento per il *de-escalating* dopo l’ultima somministrazione di induttore, si dovranno considerare le sue caratteristiche farmacologiche, in pratica la durata dei suoi effetti, molto spesso non del tutto predicibile.

L’inizio della terapia immunomodulante resta in effetti motivo di discussione. Razionalmente appare illogico – e, per alcuni, eticamente discutibile – attendere un evento indicativo di ripresa di malattia per iniziare la somministrazione dell’immunomodulatore. D’altra parte, non appare etico neanche l’inserimento di un braccio placebo in uno studio di *induction/de-escalation*. Tuttavia, il disegno “corretto” di un simile *trial* dovrebbe prevedere, dopo l’iniziale fase di induzione, almeno tre bracci di randomizzazione per la *de-escalation* così caratterizzati:

- braccio con DMD immunomodulatore che inizia ad un tempo prestabilito dopo l’induzione;
- braccio con DMD immunomodulatore che inizia all’eventuale ripresa clinica o radiologica della malattia post-induzione;
- braccio con “ritrattamento” con induttore, ovvero la continuazione della terapia “induttiva” senza *de-escalation*.

In tal modo sarebbe possibile ottenere dati più attendibili su quanto duri l’effetto dell’*induction* e quale sia il momento giusto per la *de-escalation* e sull’efficacia preventiva dell’immunomodulazione rispetto al “ritrattamento”. ■

Verso il reset del sistema immunitario e la remissione a lungo termine nella sclerosi multipla: razionale e nuove opportunità

Il primo relatore del Simposio, il Prof. Antonio Uccelli (Università di Genova), ha focalizzato il suo intervento (**Il futuro dell'immunosoppressione nella sclerosi multipla: verso un approccio personalizzato del trattamento**) sulla terapia di immunosoppressione nella sclerosi multipla (SM), in particolare sulle potenzialità *evidence-based* di cladribina, un innovativo farmaco di cui recentemente l'EMA (*European Medicines Agency*) ha autorizzato la commercializzazione anche in Europa, riservandone l'indicazione alle forme recidivanti di SM in pazienti con elevata attività di malattia ([link](#)). Sulla base delle conoscenze di fisiopatologia della SM – caratterizzata da un'iniziale espansione clonale nel sangue periferico di linfociti T e B autoreattivi coesistente con un difetto della rete cellulare regolatoria della "tolleranza periferica" (*Breg, natural killer-NKreg, Treg, monociti*) – è stata preliminarmente ribadita l'importanza di una terapia precoce per sfruttare al meglio la "finestra terapeutica": si tratta di una finestra "biologica" che si rischia di perdere se si sottovalutano gli "insidiosi" sintomi d'esordio della malattia (es., parestesie, calo temporaneo del *visus*, ecc.). Nei pazienti *naïve*, le evidenze disponibili ([Merkel B, et al. Autoimmun Rev 2017](#)) appaiono convergenti nell'indicare un precoce approccio terapeutico di induzione (*induction* – ovvero un "attacco" con un farmaco immunosoppressore di elevata efficacia seguito da un "mantenimento" con farmaco immunomodulatore o anche da un "ritrattamento" con l'induttore) preferenziale alla "tra-

dizionale" strategia di *escalation*, che peraltro è ancora la strategia "di scelta" per le autorità regolatorie e i decisori politici in Europa e nel Nord America. La cladribina, già autorizzata per la tricoleucemia, sarà tra breve disponibile anche per pazienti con SM ad elevata attività. È somministrata come pro-farmaco, attivato *in vivo* per un processo di fosforilazione chinasi intracellulare particolarmente efficace nei linfociti B, che sono il bersaglio "elettivo" del farmaco, e in misura minore nei T ([Baker D, et al. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2017](#)); in altre cellule immunitarie (ad esempio, *cellule natural killer-NK, neutrofili, piastrine e monociti* – in pratica, le popolazioni cellulari dell'immunità innata) la fosforilazione è inferiore e/o tende a prevalere l'attività di defosforilazione "inattivante" (per azione di una specifica fosfatasi) per cui l'effetto depletivo è decisamente meno significativo (se non assente) e comunque del tutto temporaneo.

In particolare, come evidenziato nei *trials* registrativi (in particolare, dagli studi [ORACLE-MS](#) e [CLARITY](#) – **vedi anche, su questo numero, gli highlights dall'ECTRIMS/ACTRIMS 2017**), cladribina determina:

- una precoce e marcata riduzione dei linfociti B CD19+ (75% alla settimana 5, oltre l'80% alla settimana 13), ma discontinua con ricostituzione in tempi rapidi dei valori basali (tra le settimane 24 e 48);
- una meno marcata riduzione dei linfociti T (55% alla settimana 13 per CD4+; 48% alla settimana 48 per Cd8+), anch'essa discontinua, ma con ricostituzione più lenta (oltre la settimana 48);
- un precoce decremento anche delle cellule NK (44% alla settimana 13), seguito da una rapida ricostituzione (tra le settimane 24 e 48).

In sintesi, cladribina si dimostra un immunosoppressore per linfociti B, T e *cellule natural killer* (NK), ma con un effetto moderato, discontinuo e diversificato, talora decisamente sfumato (NK), sulle varie sottopopolazioni cellulari. Nell'insieme emerge la relativa selettività di cladribina per il sistema immunitario adattativo (immunità specifica o acquisita), con effetti molto meno marcati sull'immunità innata (Fig. 1). Inoltre, evidenze preliminari ([Mitossek-Szewczyk K, et al. J Neurol Sci 2013](#)) suggeriscono che il farmaco possa incrementare il numero delle cellule dendritiche circolanti (DC, *Dendritic Cells*), le più importanti tra le cellule presentanti l'antigene (APC, *Antigen Presenting Cells*) ai linfociti T e B, con un effetto immunomodulatorio che, almeno *in vitro*, esita in una riduzione della produzione di citochine pro-infiammatorie (TNF α , IFN γ) a favore di quella anti-infiammatorie (IL-10, IL-4) ([Kraus SH, et al. Int Immunopharmacol 2014](#)). Analoghi studi sperimentali evidenziano tale effetto di "modulazione positiva" anche sui monociti circolanti ([Korsen M, PLoS One 2015](#)).

Da notare che una simile azione, definibile nel complesso come di "modulazione anti-infiammatoria" o, genericamente, di *reset* del sistema immunitario, è dimostrata – ovviamente con meccanismi diversificati, compreso il "blocco" del passaggio di cellule effettrici nel sistema nervoso centrale (immunosequstrazione) e l'incremento di cellule T regolatrici, la conoscenza dei quali è potenzialmente importante nella decisione terapeutica personalizzata - anche per molti altri farmaci per la SM, quali, ad esempio: fingolimod ([Serpero LD, J Neuroimmune Pharmacol 2013](#)), natalizumab ([Krumbholz M, Neurology](#)

2008; Kivisäkk P, *Neurology* 2009), daclizumab (Bielekova B, *Arch Neurol* 2009; Fam S, et al. *AAN* 2016, poster 5.281), dimetilfumarato (Fox RJ, *Neurol Clin Pract* 2016; Longbrake EE, *Mult Scler* 2016), alemtuzumab (Freedman MS, *J Clin Cell Immunol* 2013; Havari E, *Immunology* 2014) e rituximab (Bar-Or A, et al. *Ann Neurol* 2010). In altri termini, sono numerosi i farmaci disponibili in grado di “modulare” il sistema immunitario. Solo alcuni di essi, tuttavia, appaiono candidabili per una “non generica” terapia di *reset* immunitario (IRT,

Immune Reset Therapy) che estenda la sua efficacia ben oltre il periodo di somministrazione, ovvero esiti in un controllo persistente della malattia. Tra i possibili farmaci per una IRT (in una strategia di *induction* o, teoricamente, anche in cicli ripetuti), cladibrina emerge attualmente come un presidio farmacologico del tutto innovativo per una serie di considerazioni *evidence-based*, quali:

- il meccanismo d’azione assolutamente peculiare, con un effetto complessivo di *reset* del sistema immunitario caratterizzato, in sintesi,

da una specifica, differenziata e discontinua riduzione dei linfociti B e, meno marcata, dei T, con una cinetica di decremento/ricostituzione cellulare che di fatto non impatta sull’immunità innata (“protettiva” per tumori e, in parte, infezioni!) ed esita in un *pattern* immunitario correlato ad un efficace controllo della malattia;

- uno schema posologico di fatto unico, pulsato e “a basso impatto”: cladibrina garantisce infatti il controllo della malattia con massimo 20 giorni di terapia orale nei primi due anni¹;

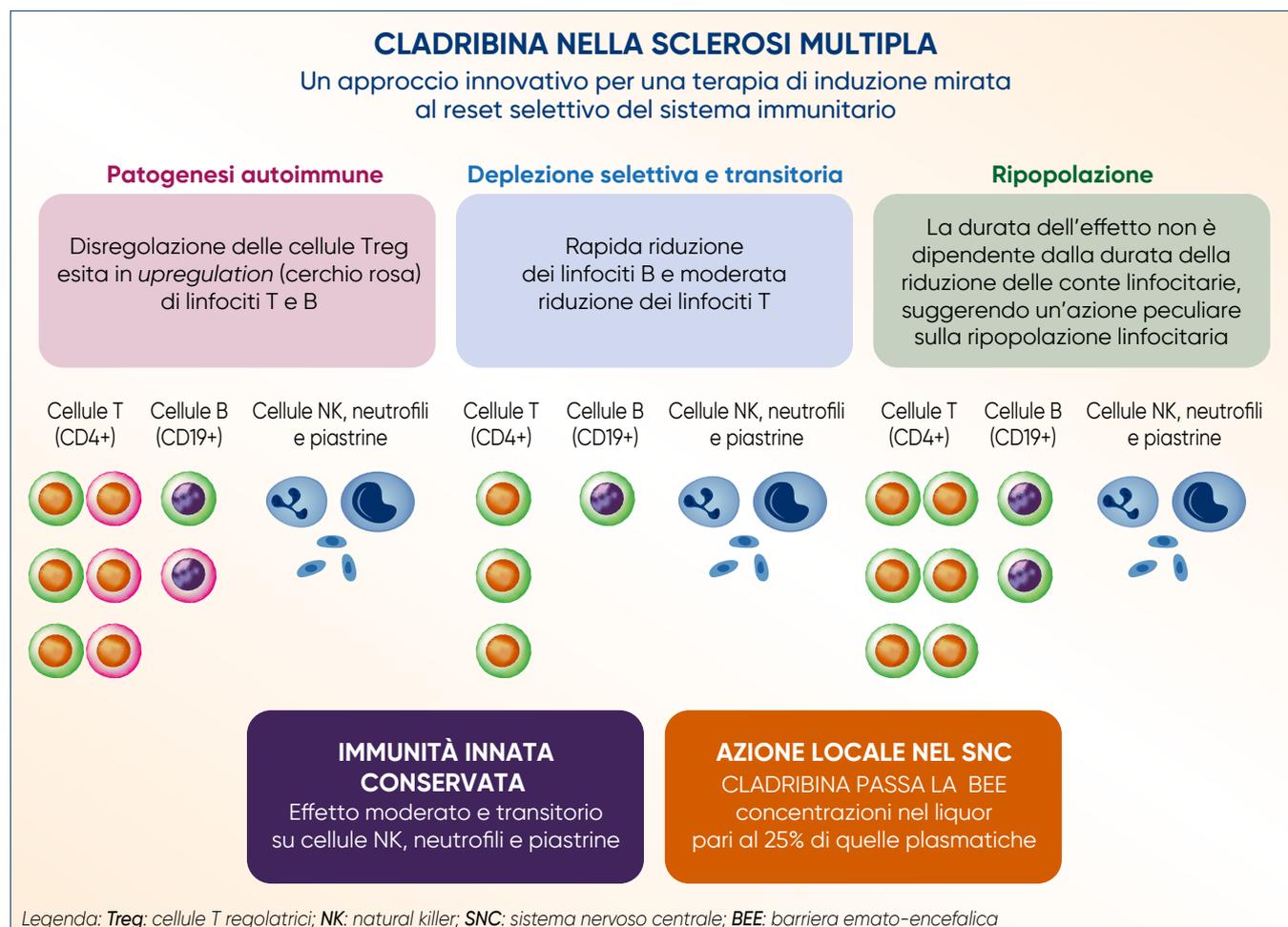


Figura 1. Meccanismi d’azione di cladibrina come terapia di *reset* immunitario selettivo nella sclerosi multipla. Le popolazioni cellulari effettrici B e T, potenzialmente patogenetiche, sono deplete, mentre non lo sono le cellule, potenzialmente self, dell’immunità innata, importante per la difesa da patogeni e il controllo di cellule tumorali (modificata da Uccelli A, presentazione SIN 2017, “Il futuro dell’immunosoppressione nella sclerosi multipla: verso un approccio personalizzato del trattamento”)

¹ La dose raccomandata cumulativa di cladibrina 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.

– un profilo di sicurezza del tutto favorevole (vedi anche il [Riassunto del Caratteristiche del Prodotto](#) e ancora, su questo numero, gli *highlights* dall'ECTRIMS/ACTRIMS 2017).

Inoltre, cladribina – come sottolineato anche in fase di discussione – è potenzialmente in grado di agire anche “localmente”, ovvero nel sistema nervoso centrale, poiché supera la barriera ematoencefalica, con concentrazioni nel *liquor* fino al 25% di quelle plasmatiche ([Liliemark J. Clin Pharmacokinet 1997](#)).

In conclusione cladribina è - come recita il titolo di un recente commento editoriale pubblicato su *Nature Reviews - Neurology* - “an old newcomer for pulsed immune reconstitution in MS” potenzialmente in grado di garantire una remissione *drug-free* della malattia ([Wiendl H. Nat Rev Neurol 2017](#)).

Nel secondo intervento (**Scenari di trattamento a confronto: induction versus escalation**) il Prof. Giancarlo Comi (“San Raffaele”, Milano) ha approfondito le problematiche sulla personalizzazione dell’approccio terapeutico alla sclerosi multipla, ponendosi in una prospettiva più propriamente clinica di pratica quotidiana.

Premessa l’assoluta necessità di un trattamento precoce per *outcomes* ottimali, la decisione tra la “tradizionale” *escalation* (privilegiando la sicurezza) e *induction* (mirando prioritariamente all’efficacia) deve tener conto di una fondamentale conside-

razione preliminare, non sempre adeguatamente valutata: sicurezza ed efficacia non sono “stabili” nel tempo, ma – per cause diverse (età del paziente e/o comorbidità, per la sicurezza; progressiva aggressività della malattia, per l’efficacia) – tendono entrambe a peggiorare; in altri termini, il rapporto *safety/efficacy* è dinamico, e di questo occorre tener conto nella scelta terapeutica.

Se si opta per una terapia scalare (ancora proponibile in pazienti *naïve* con “prognosi buona” sulla base di una valutazione clinico-radiologica - tra il 30 e il 40% nell’esperienza personale), una questione chiave è cosa fare se la risposta al DMD (*disease modifying drug*) cosiddetto di prima linea (interferoni-IFN e glatiramer acetato-GA – gli “iniettabili”) si rivela subottimale o addirittura assente.

Pur tenendo conto di un possibile ruolo del dosaggio, lo *switching* tra farmaci valutati equipotenti (ovvero, da un IFN all’altro, ma anche da IFN a GA o viceversa – *switch* laterale) - quasi la regola in passato - non appare opportuno sulla base delle evidenze più recenti e considerando sia il progressivo costante arricchimento dell’armamentario disponibile, sia soprattutto che la malattia ha un’aggressività per così dire intrinseca, variabile da soggetto a soggetto e allo stato non “misurabile”/“prevedibile” con certezza assoluta. Nei *suboptimal responders* e, a maggior ragione, nei *non responders* alla “prima linea” la scelta più appropriata – basata anche

su evidenze di *real life* ([registro MSBase](#)) - appare lo *switch* verticale, passare cioè, in tempi rapidi (“ottimizzazione precoce”), ad un farmaco riconosciuto come più potente ([Prosperini L, Mult Scler 2012](#); [Castillo-Trivino T, et al. PLoS One 2011](#); [Ziemssen T, BMC Neurol 2016](#); [Salzer J, et al. Neurology 2016](#); [Spelman T, et al. ECTRIMS 2016, poster P1157](#) - rispettivamente per *switch* a: natalizumab; mitoxantrone o altro immunosoppressore; fingolimod; rituximab; dimetilfumarato, quest’ultimo da molti considerato, con teriflunomide, tra i “prima linea”). Studi recenti hanno inoltre verificato diversità di efficacia (e di sicurezza/tollerabilità) tra le alternative per lo *switch* verticale, ad esempio:

- a) da un’analisi osservazionale multicentrica italiana con metodologia di *propensity score matching*², è emersa la superiorità di natalizumab *versus* fingolimod ([Baroncini D, et al. Mult Scler 2016](#));
- b) i dati del Registro svedese di malattia indicano rituximab come alternativa preferibile a fingolimod in caso di sospensione, per le note problematiche di sicurezza/tollerabilità, di natalizumab ([Alping P, et al. Ann Neurol 2016](#)).

Se si opta per l’*induction* (assolutamente raccomandata in pazienti con profilo prognostico sfavorevole – ben oltre il 50% nell’esperienza personale), la scelta è condizionata non soltanto dalla potenza del farmaco, correlata alla sua sicurezza, ma anche dal suo meccanismo d’azione.

² *Propensity score*: è una metodologia statistica per l’analisi dell’effetto di un trattamento sulla base di dati non sperimentali, ovvero osservati nel *real-world* (registri di malattia, studi *post-commercializzazione*) e non generati da studi clinici controllati. È la più utilizzata per ridurre i *bias* di selezione nel confronto tra gruppi negli studi osservazionali. Il procedimento di appaiamento (*matching*) consente di abbinare a ciascun soggetto trattato un soggetto di controllo (non trattato o trattato diversamente) che sia equivalente (molto simile o il più simile possibile) per indice di propensione, ovvero per la probabilità di essere assegnato al trattamento da valutare sulla base delle sue caratteristiche pre-trattamento. Si ricrea, in altri termini, una situazione “quasi sperimentale” (“quasi-randomization”), analoga a quella degli studi clinici controllati. Il *propensity score matching* appare una valida alternativa ai *trials* clinici, particolarmente utile sia per confermare che un trattamento è efficace non soltanto nel *setting* controllato degli studi clinici (*efficacy*) ma anche nella pratica clinica quotidiana (*effectiveness*), sia per un attendibile confronto *head-to-head* tra i diversi trattamenti disponibili.

Relativamente alla *safety*, va ribadito comunque il carattere “dinamico” del rapporto rischio/beneficio che, indipendentemente dal farmaco e dal paziente, è certamente più favorevole nelle fasi precoci della SM, quando prevale la componente patogenetica infiammatoria della malattia (Comi G, et al. *Lancet* 2017 - Fig. 2).

In altri termini, man mano che questa progredisce (anche in maniera subdola), si chiude progressivamente l’iniziale “finestra terapeutica” e – come da tempo dimostrato - svaniscono le opportunità di un suo efficace controllo anche con il farmaco più potente: *what is lost is not regained* (Schwid SR, et al. *Neurology* 2001; Martinelli V, et al. *Neurol Sci* 2009; Coles AJ, *J Neurol* 2006)!

Una significativa conferma della superiore efficacia di una pronta stra-

tegia di induzione era già nei risultati di uno studio franco-italiano del 2011 (*French-Italian Mitoxantrone Interferon-beta-1b Trial Group*), che dimostravano una “drammatica” riduzione della progressione della disabilità nel braccio trattato precocemente con mitoxantrone (un farmaco di scelta frequente negli anni passati), seguito da un “mantenimento” con interferone beta-1b, rispetto ai controlli che avevano proseguito con la terapia interferonica (Edan G, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011). Analoghi risultati si erano peraltro ottenuti in uno studio statunitense con mitoxantrone e glatiramer acetato (Volmer T, *Mult Scler* 2008).

Confermata dunque l’opportunità di una strategia di induzione precoce in presenza di un sfavorevole profilo prognostico individuale, attualmen-

te la cladribina appare “l’induttore” più promettente per la sua capacità di determinare, a fronte di un profilo di sicurezza assolutamente favorevole (rilevatesi del tutto infondate le “iniziali” preoccupazioni sul rischio oncologico), un efficace (con percentuali di prevenzione di una disabilità irreversibile tra il 60 e l’80%), persistente (senza *rebound* all’interruzione) e del tutto peculiare (immunodeplezione selettiva e temporanea, con ricostituzione di un *pattern* immunitario genericamente definibile come anti-infiammatorio) anche in pazienti con malattia ad alta attività, come già ampiamente discusso nei due Simposi organizzati con il contributo di Merck Serono.

Un *follow-up* a lungo termine nella *real life* è necessario per estenderne le indicazioni. ■

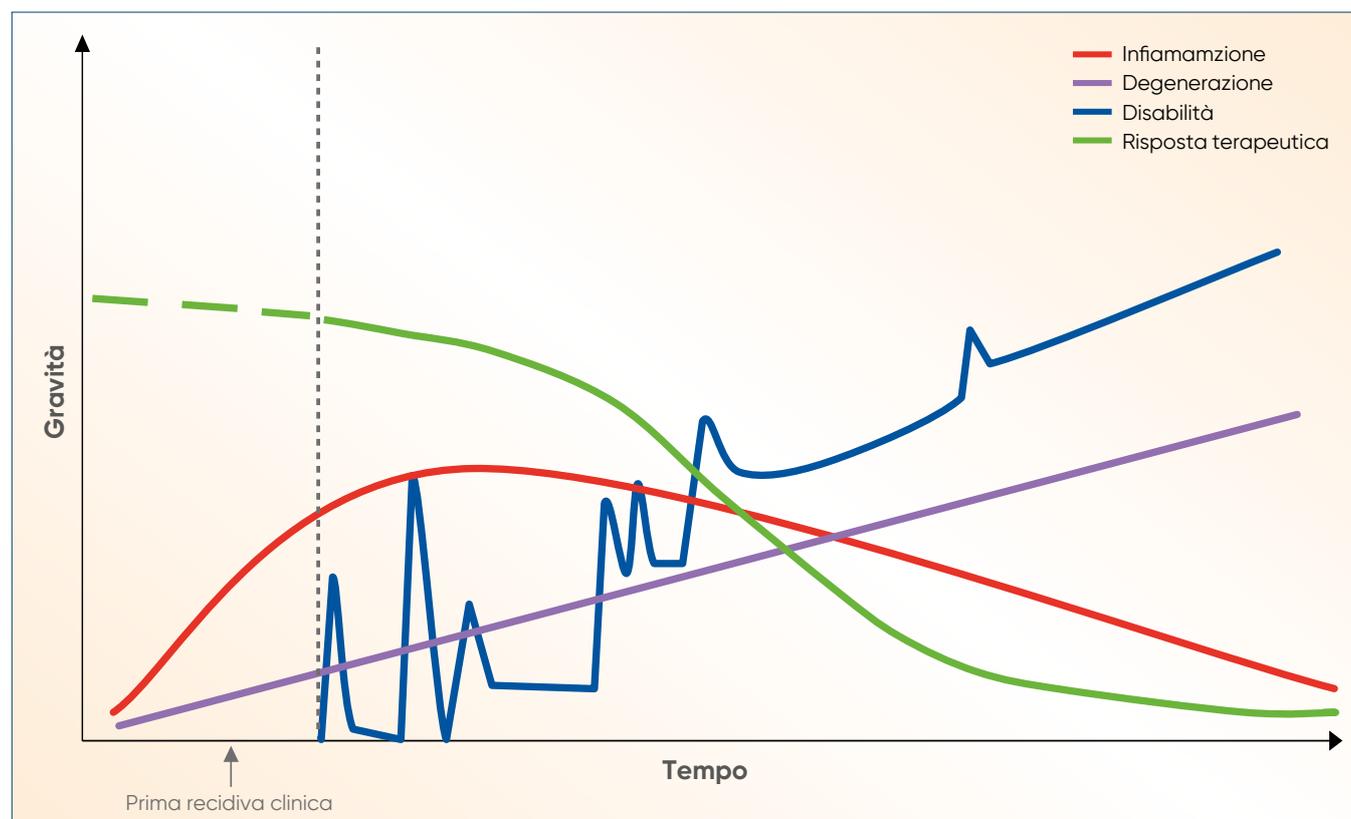


Figura 2. Variazioni del rapporto rischio-beneficio a seconda dell’evoluzione della malattia. Il profilo del rapporto rischio-beneficio nella sclerosi multipla non è costante nel tempo; i benefici tendono ad essere maggiori nelle fasi precoci di malattia, mentre i rischi sono indipendenti dalla fase di malattia o tendono a crescere con l’età per il possibile incremento della frequenza di comorbidità (modificata da Comi G, et al. *Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. Lancet* 2017 – Comi G, presentazione SIN 2017, “Scenari di trattamento a confronto: induction versus escalation”)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rebif 44 microgrammi/0,5 mL soluzione iniettabile in cartuccia.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni cartuccia preriempita contiene 132 microgrammi [36 MUI*] di interferone beta-1a** in 1,5 mL di soluzione, corrispondenti a 88 microgrammi/mL.

* Milioni di Unità Internazionali, misurati con saggio biologico dell'effetto citopatico (CPE) contro uno standard interno di interferone beta-1a, a sua volta calibrato contro il vigente standard internazionale NIH (GB 23-902-531).

** prodotto tramite cellule ovariche di criceto cinese (CHO-K1) con la tecnica del DNA ricombinante.

Eccezione con effetti noti: 7,5 mg di alcool benzilico. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in cartuccia.

Soluzione da limpida ad opalescente, con pH da 3,7 a 4,1 e osmolalità da 250 a 450 mOsm/L.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Rebif è indicato nel trattamento di:

- pazienti che hanno manifestato un singolo evento demielinizante con processo infiammatorio attivo, se altre diagnosi sono state escluse e se sono considerati ad alto rischio per lo sviluppo di una sclerosi multipla clinicamente definita (vedere paragrafo 5.1)
- pazienti affetti da sclerosi multipla con recidive. Negli studi clinici, ciò veniva caratterizzato da due o più esacerbazioni nei due anni precedenti (vedere paragrafo 5.1).

Non è stata dimostrata l'efficacia nei pazienti con sclerosi multipla secondariamente progressiva in assenza di esacerbazioni (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento della malattia. Per i pazienti che iniziano il trattamento con Rebif, è disponibile una confezione contenente Rebif 8,8 microgrammi e Rebif 22 microgrammi, che corrisponde alle necessità del paziente durante il primo mese di terapia.

Posologia

Quando si inizia per la prima volta il trattamento con Rebif, per permettere lo sviluppo della tachifilassi e quindi una riduzione delle reazioni avverse, si raccomanda di iniziare con la dose di 8,8 microgrammi per via sottocutanea e di aumentare il dosaggio nell'arco di 4 settimane fino a raggiungere la dose finale, secondo lo schema seguente:

	Titolazione raccomandata (% della dose finale)	Dose di titolazione per Rebif 44 microgrammi tre volte alla settimana (tiw)
Settimane 1-2	20%	8,8 microgrammi tiw
Settimane 3-4	50%	22 microgrammi tiw
Settimane 5+	100%	44 microgrammi tiw

Primo evento demielinizante

La posologia per i pazienti che hanno manifestato un primo evento demielinizante è di 44 microgrammi di Rebif somministrati tre volte a settimana tramite iniezione sottocutanea.

Sclerosi multipla recidivante

La posologia consigliata di Rebif è di 44 microgrammi tre volte a settimana per iniezione sottocutanea. Una dose inferiore, di 22 microgrammi, anch'essa tre volte a settimana per iniezione sottocutanea, è consigliabile per i pazienti che non tollerano il dosaggio più elevato, secondo il parere del medico.

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi clinici formali o studi di farmacocinetica nei bambini e negli adolescenti. Tuttavia, in uno studio di coorte retrospettivo in ambito pediatrico, sono stati raccolti, dalla documentazione clinica, dati di sicurezza relativi a Rebif in bambini (n=52) e adolescenti (n=255). I risultati di questo studio suggeriscono che il profilo di sicurezza nei bambini (da 2 a 11 anni) e negli adolescenti (da 12 a 17 anni) trattati con Rebif 22 microgrammi o 44 microgrammi per via sottocutanea tre volte alla settimana è simile a quello osservato negli adulti.

La sicurezza e l'efficacia di Rebif nei bambini di età inferiore ai 2 anni non sono state ancora stabilite. Rebif non deve essere usato in questa fascia di età.

Modo di somministrazione

Rebif soluzione iniettabile per uso sottocutaneo in cartuccia è indicato per l'uso multidose con il dispositivo iniettore elettronico RebiSmart o con il dispositivo penna iniettore manuale RebiSlide, dopo aver fornito istruzioni adeguate al paziente e/o a chi lo assiste. Nel colloquio con il paziente il medico deve stabilire quale dispositivo sia più idoneo. I pazienti con disturbi della vista non devono usare RebiSlide, a meno che non vengano assistiti da una persona con buona capacità visiva. Per la somministrazione, si devono seguire le istruzioni presenti nel foglio illustrativo e nei rispettivi manuali d'istruzioni (Istruzioni per l'uso) forniti con RebiSmart e RebiSlide.

Prima di effettuare l'iniezione e 24 ore dopo ogni iniezione si consiglia di somministrare un analgesico antipiretico per attenuare i sintomi simil-influenzali associati alla somministrazione di Rebif. Al momento non è noto per quanto tempo i pazienti devono essere trattati. La sicurezza e l'efficacia di Rebif non sono state dimostrate oltre 4 anni di trattamento. Si raccomanda di monitorare i pazienti almeno ogni 2 anni nei primi 4 anni di trattamento con Rebif, e la decisione di proseguire con una terapia a lungo termine deve essere presa dal medico in base alla situazione di ogni singolo paziente.

4.3 Controindicazioni

- Inizio del trattamento in gravidanza (vedere paragrafo 4.6).
- Ipersensibilità all'interferone beta naturale o ricombinante o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Depressione grave e/o ideazioni suicide (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

I pazienti devono essere informati sulle più frequenti reazioni avverse associate alla

somministrazione di interferone beta, inclusi i sintomi della sindrome simil-influenzale (vedere paragrafo 4.8). Questi sintomi sono più evidenti all'inizio della terapia e diminuiscono in frequenza e gravità con il proseguire del trattamento.

Microangiopatia trombotica (TMA)

Sono stati riferiti casi di TMA, che si manifesta come porpora trombotica trombocitopenica (TTP) o sindrome emolitica uremica (HUS), compresi casi fatali con prodotti a base di interferone-beta. Gli eventi sono stati segnalati in tempi diversi nel corso del trattamento e possono manifestarsi da diverse settimane a diversi anni dopo l'inizio del trattamento con interferone-beta. Le caratteristiche cliniche iniziali comprendono trombocitopenia, ipertensione di nuova insorgenza, febbre, sintomi a carico del sistema nervoso centrale (ad es. confusione, paresi) e funzione renale compromessa. I risultati di laboratorio che suggeriscono la presenza di TMA comprendono la riduzione delle conte piastriniche, l'aumento della lattato-deidrogenasi (LDH) nel siero dovuto a emolisi e la presenza di schistociti (frammentazione degli eritrociti) su uno striscio ematico. Di conseguenza, se si osservano le caratteristiche cliniche della TMA, si raccomanda l'effettuazione di ulteriori esami dei livelli delle piastriane nel sangue, della LDH nel siero, degli strisci ematici e della funzione renale. Nel caso di diagnosi di TMA, è necessario il trattamento tempestivo (considerando lo scambio plasmatico) ed è raccomandata l'interruzione immediata di Rebif.

Depressione e ideazioni suicide

Rebif deve essere somministrato con cautela ai pazienti con disturbi depressivi pregressi o in corso ed in particolare ai pazienti con precedenti ideazioni suicide (vedere paragrafo 4.3). È noto che depressione e ideazioni suicide sono presenti con maggior frequenza nella popolazione dei malati di sclerosi multipla ed in associazione con l'uso dell'interferone. I pazienti in trattamento con Rebif devono essere avvisati di riferire immediatamente al medico l'eventuale comparsa di sintomi depressivi o ideazioni suicide. I pazienti affetti da depressione devono essere tenuti sotto stretto controllo medico durante la terapia con Rebif e trattati in modo appropriato. La sospensione della terapia con Rebif deve essere presa in considerazione (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

Disturbi di tipo epilettico

Rebif deve essere somministrato con cautela ai pazienti con una storia di crisi epilettiche, a quelli in trattamento con farmaci anti-epilettici ed in particolare se la loro epilessia non è adeguatamente controllata dagli anti-epilettici (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Malattia cardiaca

I pazienti con malattia cardiaca, quale angina, scompenso cardiaco congestizio o aritmie, devono essere tenuti sotto stretto controllo per osservare eventuali peggioramenti delle loro condizioni cliniche durante l'inizio della terapia con interferone beta-1a. I sintomi della sindrome simil-influenzale associati alla terapia con interferone beta-1a possono essere fonte di stress nei pazienti con problemi cardiaci.

Necrosi sul sito di iniezione

Sono stati descritti casi di necrosi al sito di iniezione (NSI) in pazienti in terapia con Rebif (vedere paragrafo 4.8). Per ridurre al minimo il rischio di necrosi al sito di iniezione i pazienti devono essere informati:

- di usare tecniche di iniezione asettiche;
- di variare il sito di iniezione ad ogni dose.

Le procedure per l'auto-somministrazione devono essere periodicamente riesaminate soprattutto se si sono verificate reazioni al sito di iniezione. Se il paziente presenta un qualsiasi tipo di lesione cutanea, accompagnata da edema o essudazione dal sito di iniezione, il paziente deve essere avvisato di consultare il medico prima di continuare le iniezioni di Rebif. Se i pazienti presentano lesioni multiple, Rebif deve essere interrotto fino alla completa cicatrizzazione delle lesioni. I pazienti con lesioni singole possono continuare la terapia se la necrosi non è troppo estesa.

Disfunzione epatica

In studi clinici con Rebif aumenti asintomatici dei livelli delle transaminasi epatiche [in particolare alanina-aminotransferasi (ALT)] sono stati frequenti e una percentuale pari al 1-3% dei pazienti ha sviluppato incrementi delle transaminasi epatiche oltre 5 volte il limite superiore della norma. In assenza di sintomi clinici, i livelli sierici di ALT devono essere monitorati prima dell'inizio della terapia e a 1, 3 e 6 mesi dall'inizio della terapia, e in seguito, controllati periodicamente. Una riduzione della dose di Rebif deve essere presa in considerazione nel caso i livelli di ALT siano alti più di 5 volte il limite superiore della norma e la dose deve essere gradualmente riumentata quando i livelli enzimatici si normalizzano. Rebif deve essere somministrato con cautela nei pazienti con anamnesi di patologie epatiche significative o evidenza clinica di patologia epatica in forma attiva o abuso di alcool o incremento dei livelli di ALT (>2,5 volte i limiti superiori della norma). Il trattamento con Rebif deve essere interrotto in caso di comparsa di ittero o altri sintomi clinici di disfunzione epatica.

Rebif, come altri interferoni beta, può causare danni epatici gravi, tra cui l'insufficienza epatica acuta (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte dei casi di grave danno epatico si è manifestata nei primi sei mesi di trattamento. Non è noto il meccanismo d'azione dei rari casi di disfunzione epatica sintomatica. Non sono stati identificati specifici fattori di rischio.

Patologie renali e urinarie

Sindrome nefrosica

Durante il trattamento con prodotti a base di interferone beta sono stati segnalati casi di sindrome nefrosica con diverse nefropatie sottostanti, tra cui la glomerulosclerosi focale segmentaria collassante [collapsing focal segmental glomerulosclerosis, FSGS], la malattia a lesioni minime [minimal change disease, MCD], la glomerulonefrite membranosa proliferativa [membranoproliferative glomerulonephritis, MPGN] e la glomerulopatia membranosa [membranous glomerulopathy, MGN]. Gli eventi sono stati segnalati in tempi diversi nel corso del trattamento e possono manifestarsi dopo diversi anni di trattamento con interferone beta. Si raccomanda il monitoraggio periodico dei segni o sintomi precoci, quali ad esempio edema, proteinuria e compromissione della funzione renale, in particolare nei pazienti a maggior rischio di malattia renale. La sindrome nefrosica deve essere trattata tempestivamente e deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento con Rebif.

Alterazioni degli esami di laboratorio

All'impiego di interferoni sono associate alterazioni degli esami di laboratorio. L'incidenza globale di queste alterazioni è leggermente più alta con Rebif 44 microgrammi che con Rebif 22 microgrammi. Pertanto, oltre ai test di laboratorio normalmente richiesti per monitorare i

pazienti con sclerosi multipla, si raccomanda di eseguire il monitoraggio degli enzimi epatici, e la conta leucocitaria con formula e la conta delle piastrine ad intervalli regolari (1, 3 e 6 mesi) dopo l'inizio della terapia con Rebif e in seguito periodicamente anche in assenza di sintomi clinici. Questi controlli devono essere più frequenti quando si inizia la terapia con Rebif 44 microgrammi.

Disturbi della tiroide

I pazienti in trattamento con Rebif possono occasionalmente sviluppare alterazioni della tiroide o peggioramento di alterazioni preesistenti. Un test di funzionalità tiroidea deve essere effettuato al basale e, se alterato, ripetuto ogni 6-12 mesi dall'inizio del trattamento. Se i valori al basale sono normali, non è necessario un esame di controllo che deve invece essere effettuato qualora si manifesti una sintomatologia clinica di disfunzione tiroidea (vedere paragrafo 4.8).

Grave insufficienza renale o epatica e grave mielosoppressione

Cautela e stretta sorveglianza devono essere adottate nella somministrazione dell'interferone beta-1a a pazienti con grave insufficienza renale ed epatica e a pazienti con grave mielosoppressione.

Anticorpi neutralizzanti

Possono svilupparsi anticorpi neutralizzanti anti-interferone beta-1a. L'esatta incidenza di tali anticorpi non è ancora definita. I dati clinici suggeriscono che tra i 24 e 48 mesi di trattamento con Rebif 44 microgrammi, circa il 13-14% dei pazienti sviluppa anticorpi sierici persistenti contro l'interferone beta-1a. È stato dimostrato che la presenza di anticorpi attenua la risposta farmacodinamica all'interferone beta-1a (beta-2 microglobulina e neopterin). Sebbene l'importanza clinica della comparsa degli anticorpi non sia stata completamente chiarita, lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti si associa ad una riduzione dell'efficacia su parametri clinici e di risonanza magnetica. Qualora un paziente dimostri una scarsa risposta alla terapia con Rebif ed abbia sviluppato anticorpi neutralizzanti, il medico deve rivalutare il rapporto beneficio/rischio per proseguire o meno il trattamento con Rebif.

L'uso di vari metodi per la determinazione degli anticorpi sierici e le diverse definizioni di positività degli anticorpi limitano la possibilità di confrontare l'antigenicità tra prodotti differenti.

Altre forme di sclerosi multipla

Solo scarsi dati di sicurezza ed efficacia sono disponibili nei pazienti, non in grado di deambulare, affetti da sclerosi multipla. Rebif non è stato studiato in pazienti con sclerosi multipla primariamente progressiva e non deve essere usato in questi pazienti.

Alcool benzilico

Questo medicinale contiene 2,5 mg di alcool benzilico per ogni dose di 0,5 mL.

Non deve essere somministrato a prematuri o neonati. Può causare reazioni tossiche e anafilattoidi nei lattanti e nei bambini di età inferiore a 3 anni.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione con interferone beta-1a nell'uomo. È noto che gli interferoni riducono l'attività degli enzimi dipendenti dal citocromo epatico P450 nell'uomo e negli animali. Occorre prestare attenzione quando si somministra Rebif in associazione ad altri farmaci con stretto indice terapeutico e in larga misura dipendenti per la loro eliminazione dal sistema epatico del citocromo P450, quali antiepilettici ed alcune classi di antidepressivi. Non è stata studiata in maniera sistematica l'interazione di Rebif con corticosteroidi o con ormone adrenocorticotropico (ACTH). Studi clinici indicano che i pazienti con sclerosi multipla possono essere trattati con Rebif e corticosteroidi o ACTH durante le riacutizzazioni.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono adottare opportune misure contraccettive. Le pazienti in trattamento con Rebif che iniziano una gravidanza o che stanno pianificando una gravidanza devono essere informate sui rischi potenziali e la possibilità di interrompere il trattamento deve essere presa in considerazione (vedere paragrafo 5.3). Nelle pazienti che, prima dell'inizio del trattamento, presentano un elevato tasso di ricadute, deve essere valutata, in caso di gravidanza, la decisione di interrompere il trattamento con Rebif, rischiando una grave ricaduta o di proseguire il trattamento con Rebif, aumentando il rischio di aborto spontaneo.

Gravidanza

Sull'uso di Rebif in gravidanza, sono disponibili informazioni limitate. I dati disponibili indicano che si potrebbe verificare un aumento del rischio di aborto spontaneo. Pertanto l'inizio del trattamento in gravidanza è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Non è noto se Rebif venga escreto nel latte materno. Tenuto conto del potenziale rischio di gravi effetti indesiderati nei lattanti, è necessario decidere se interrompere l'allattamento o la terapia con Rebif.

Fertilità

Gli effetti di Rebif sulla fertilità non sono stati studiati.

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

Eventi avversi a livello del sistema nervoso centrale associati all'uso dell'interferone beta (per esempio capogiri), possono alterare la capacità del paziente di guidare veicoli o di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La più alta incidenza di reazioni avverse associate al trattamento con Rebif è correlata alla sindrome simil-influenzale. I sintomi simil-influenzali tendono ad essere maggiori all'inizio del trattamento e a diminuire di frequenza con il proseguimento del trattamento. Durante i primi 6 mesi di trattamento con Rebif il 70% circa dei pazienti potrebbe manifestare i sintomi della sindrome simil-influenzale caratteristica dell'interferone. Nel 30% circa dei pazienti si osservano anche reazioni al sito di iniezione, quali lievi infiammazioni o eritema. Sono frequenti aumenti asintomatici dei parametri di funzionalità epatica e riduzioni della conta leucocitaria. La maggior parte delle reazioni avverse osservate durante il trattamento con l'interferone beta-1a sono lievi e reversibili, e rispondono bene a riduzioni del dosaggio. Nel caso di effetti indesiderati gravi o persistenti, a discrezione del medico, la dose di Rebif può essere temporaneamente ridotta o sospesa.

Elenco delle reazioni avverse

Le reazioni avverse qui riportate sono state riscontrate negli studi clinici e nei rapporti post-marketing (un asterisco [*] indica le reazioni avverse riscontrate durante la sorveglianza post-marketing). Le seguenti definizioni si riferiscono alla classificazione della frequenza utilizzata d'ora 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).

	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Frequenza non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia			Microangiopatia trombotica, comprendente porpora trombotica trombocitopenica/sindrome uremico-emolitica* (effetto di classe per i prodotti a base di interferone-beta; vedere paragrafo 4.4), pancytopenia*	
Patologie endocrine			Disfunzione tiroidea che si manifesta più frequentemente come ipotiroidismo o ipertiroidismo		
Disturbi del sistema immunitario				Reazioni anafilattiche*	
Patologie epatobiliari	Aumento asintomatico delle transaminasi	Rialzo delle transaminasi di grado severo	Epatite con o senza ittero*	Insufficienza epatica* (vedere anche paragrafo 4.4), epatite autoimmune*	
Disturbi psichiatrici		Depressione, insonnia		Tentativo di suicidio*	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea		Crisi epilettiche*		Sintomi neurologici transitori (ad esempio ipoestesia, spasmo muscolare, parestesia, difficoltà nel camminare, rigidità muscoloscheletrica) che possono mimare una esacerbazione da sclerosi multipla*
Patologie dell'occhio			Disordini vascolari retinici (ad esempio retinopatia, macchia a fiocco di cotone, ostruzione dell'arteria o vena retinica)*		
Patologie vascolari			Eventi tromboembolici*		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Dispnea*		Iperensione arteriosa polmonare* (definizione per classe farmacologica per i medicinali contenenti interferone, vedere di seguito ipertensione arteriosa polmonare)
Patologie gastrointestinali		Diarrea, vomito, nausea			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito, rash, rash eritematoso, rash maculo-papulare, alopecia*	Orticaria*	Edema di Quincke (angioedema)*, eritema multiforme*, reazioni cutanee simil-eritema multiforme*, sindrome di Stevens Johnson*	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia, artralgia		Lupus eritematoso iatrogeno*	
Patologie renali e urinarie				Sindrome nefrosica*, glomerulosclerosi* (vedere paragrafo 4.4)	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Infiammazione al sito di iniezione, reazione al sito di iniezione, sindrome simil-influenzale	Dolore al sito di iniezione, astenia, brividi, febbre	Necrosi al sito di iniezione, nodulo al sito di iniezione, ascesso al sito di iniezione, infezione al sito di iniezione*, aumento della sudorazione*	Cellulite al sito di iniezione*	

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi clinici formali o studi di farmacocinetica nei bambini e negli adolescenti. Limitati dati di sicurezza suggeriscono che il profilo di sicurezza nei bambini e negli adolescenti (da 2 a 17 anni) trattati con Rebif 22 microgrammi o 44 microgrammi tre volte alla settimana è simile a quello osservato negli adulti.

Effetti correlati alla classe farmacologica

La somministrazione di interferoni è stata associata alla comparsa di anoressia, capogiri, ansia, aritmie, vasodilatazione e palpitazioni, emorragia e metrorragia. Un'aumentata produzione di autoanticorpi può svilupparsi durante il trattamento con interferone beta.

Iperensione arteriosa polmonare

Casi di ipertensione arteriosa polmonare (IAP) sono stati segnalati con i medicinali contenenti interferone beta. Gli eventi sono stati segnalati in diversi punti di rilevazione temporale, anche diversi anni dopo l'inizio del trattamento con interferone beta.

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/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio i pazienti devono essere ricoverati in ospedale in osservazione e deve essere adottata una opportuna terapia di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunostimolanti, interferoni, codice ATC: L03AB07

Gli interferoni sono un gruppo di glicoproteine endogene dotate di proprietà immunomodulatorie, antivirali e antiproliferative. Rebif (interferone beta-1a) condivide la stessa sequenza aminoacidica dell'interferone beta umano endogeno. Viene prodotto in cellule di mammifero (cellule ovariche di criceto cinese) ed è quindi glicosilato come la proteina naturale.

Indipendentemente dalla via di somministrazione, evidenti modificazioni della farmacodinamica sono associate alla somministrazione di Rebif. Dopo una dose singola, l'attività intracellulare e sierica della 2-5A sintetasi e le concentrazioni sieriche di beta-2-microglobulina e neopterin aumentano entro 24 ore, e iniziano a diminuire entro i 2 giorni successivi. Le somministrazioni intramuscolari e sottocutanee producono risposte del tutto sovrapponibili. Dopo somministrazioni sottocutanee ripetute ogni 48 ore per 4 volte, queste risposte biologiche rimangono elevate senza alcun segno di sviluppo di fenomeni di tolleranza.

I marcatori biologici di risposta (per es., attività 2'-5' OAS, neopterin e beta-2 microglobulina) sono indotti dall'interferone beta-1a dopo somministrazioni sottocutanee in volontari sani. Il tempo alle concentrazioni di picco dopo una singola iniezione sottocutanea è stato pari a 24-48 ore per neopterin, beta-2 microglobulina e 2'-5' OAS, 12 ore per MX1 e 24 ore per l'espressione dei geni OAS1 e OAS2. Picchi con altezza e tempi simili sono stati osservati per la maggior parte dei marcatori dopo la prima e la sesta somministrazione.

L'esatto meccanismo di azione del Rebif nella sclerosi multipla è ancora oggetto di studio.

Singolo evento clinico suggestivo di sclerosi multipla

È stato condotto uno studio clinico controllato con Rebif, della durata di 2 anni, in pazienti che hanno manifestato un singolo evento clinico suggestivo di demielinizzazione dovuta a sclerosi multipla. I pazienti arruolati nello studio clinico presentavano con almeno due lesioni clinicamente silenti nella RMI pesata in T2, di dimensioni pari ad almeno 3 mm, almeno una delle quali ovoidale o periventricolare o infratentoriale. Altre patologie diverse dalla sclerosi multipla, che potessero spiegare meglio i segni e i sintomi del paziente, dovevano essere escluse.

I pazienti sono stati randomizzati in doppio cieco a Rebif 44 microgrammi somministrato tre volte a settimana, Rebif 44 microgrammi una volta a settimana o placebo. Nel caso di un secondo evento clinico demielinizzante a conferma di una sclerosi multipla definita, i pazienti sono passati alla posologia raccomandata di Rebif 44 microgrammi tre volte alla settimana in aperto, mentre la randomizzazione iniziale è rimasta in cieco. I risultati di efficacia ottenuti in questo studio con Rebif 44 microgrammi tre volte alla settimana in confronto al placebo sono riportati di seguito.

Parametro Statistico	Trattamento		Trattamento di confronto Rebif 44 µg tiw versus placebo		
	Placebo (n=171)	Rebif 44 µg tiw* (n=171)	Riduzione del rischio	Rapporto di rischio proporzionale secondo Cox (IC 95%)	Valore p log-rank
Conversione secondo McDonald (2005)					
Numero di eventi	144	106	51%	0,49 [0,38; 0,64]	<0,001
Stima di KM	85,8%	62,5%			
Conversione a SMCD					
Numero di eventi	60	33	52%	0,48 [0,31; 0,73]	<0,001
Stima di KM	37,5%	20,6			
Lesioni CUA medie per soggetto per scansione nel periodo in doppio cieco					
Media dei minimi quadrati (SE)	2,58 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14; 0,26]	<0,001

* tiw - tre volte alla settimana

Attualmente non vi è una definizione generalmente accettata di paziente ad alto rischio, benché un approccio più conservativo preveda di accettare almeno nove lesioni iperintense in T2 alla scansione iniziale e almeno una nuova lesione in T2 o una nuova lesione ipercaptante Gd in una scansione successiva effettuata almeno 1 mese dopo la scansione iniziale. In ogni caso, il trattamento va considerato solo per i pazienti classificati ad alto rischio.

Sclerosi multipla recidivante-remittente

La sicurezza e l'efficacia di Rebif sono state valutate in pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente a dosaggi compresi fra 11 e 44 microgrammi (3-12 milioni UI), somministrati per via sottocutanea tre volte a settimana. Ai dosaggi autorizzati, è stato dimostrato che Rebif 44 microgrammi riduce l'incidenza (circa il 30% in 2 anni) e la gravità delle esacerbazioni nei pazienti con almeno 2 ricadute nei 2 anni precedenti e con un punteggio EDSS tra 0-5,0 all'ingresso nello studio. La percentuale dei pazienti con progressione della disabilità, definita come incremento di almeno un punto della scala EDSS confermato dopo tre mesi, è stata ridotta dal 39% (placebo) al 27% (Rebif 44 microgrammi). Nel corso di 4 anni, la riduzione del livello di esacerbazioni si è ridotto in media del 22% in pazienti trattati con Rebif 22 microgrammi e del 29% nei pazienti

trattati con Rebif 44 microgrammi rispetto ad un gruppo di pazienti trattati con placebo per 2 anni e successivamente con Rebif 22 o 44 microgrammi per 2 anni.

Sclerosi multipla secondariamente progressiva

In uno studio della durata di 3 anni in pazienti con sclerosi multipla secondariamente progressiva (EDSS 3-6,5) con evidenza di progressione clinica nei due anni precedenti e che non hanno manifestato ricadute nelle 8 settimane precedenti, Rebif non ha mostrato effetti significativi sulla progressione della disabilità, ma ha ridotto la frequenza di esacerbazioni di circa il 30%. Se la popolazione dei pazienti viene divisa in 2 sottogruppi (quelli con e quelli senza esacerbazioni nei 2 anni precedenti all'arruolamento nello studio) nel gruppo di pazienti senza esacerbazioni non si osserva alcun effetto sulla disabilità mentre nel gruppo di pazienti con esacerbazioni, la percentuale di quelli che hanno mostrato una progressione della disabilità alla fine dello studio è risultata ridotta dal 70% (placebo) al 57% (Rebif 22 microgrammi e Rebif 44 microgrammi). Questi risultati, ottenuti in un sottogruppo di pazienti in un'analisi a posteriori, devono essere interpretati con cautela.

Sclerosi multipla primariamente progressiva

Rebif non è stato ancora studiato in pazienti con sclerosi multipla primariamente progressiva, quindi non deve essere utilizzato in questi pazienti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Nei volontari sani, dopo somministrazione endovena, l'interferone beta-1a presenta un declino multi-esponenziale rapido, con livelli sierici proporzionali alla dose somministrata. Ai fini dell'esposizione dell'organismo all'interferone beta, le vie di somministrazione sottocutanea e intramuscolare di Rebif sono equivalenti.

Distribuzione

Dopo iniezioni sottocutanee ripetute di Rebif a dosi di 22 e 44 microgrammi, le concentrazioni massime sono state osservate tipicamente dopo 8 ore, ma con un'elevata variabilità.

Eliminazione

Dopo somministrazioni sottocutanee ripetute in volontari sani, i principali parametri farmacocinetici (AUC_{0-24} e C_{max}) sono aumentati proporzionalmente all'aumento della dose da 22 microgrammi a 44 microgrammi. L'emivita apparente stimata è compresa tra 50 e 60 ore, in linea con l'accumulo osservato dopo somministrazione multipla.

Metabolismo

L'interferone beta-1a viene prevalentemente metabolizzato ed escreto dal fegato e dai reni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rilevano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute e genotossicità. Non sono stati effettuati studi di cancerogenesi con Rebif. È stato condotto uno studio di tossicità embrio-fetale nelle scimmie che ha mostrato l'assenza di effetti sulla riproduzione. Sulla base di osservazioni con altri interferoni alfa e beta non si può escludere un aumentato rischio di aborto. Non sono attualmente disponibili informazioni sugli effetti dell'interferone beta-1a sulla fertilità maschile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo	Polossamer 188
L-metionina	Alcool benzilico
Sodio acetato	Acido acetico per regolazione del pH
Sodio idrossido per regolazione del pH	Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

18 mesi. Usare entro 28 giorni dalla prima iniezione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C) lontano dalla griglia refrigerante. Non congelare. Conservare la cartuccia nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Il dispositivo (RebiSmart o RebiSlide) contenente una cartuccia preimpilata di Rebif va conservato nella propria custodia in frigorifero (2°C-8°C). Il paziente può conservare la confezione di Rebif in uso fuori dal frigorifero ad una temperatura non superiore ai 25°C per una sola volta per un periodo della durata massima di 14 giorni. Successivamente Rebif deve essere riposto nuovamente nel frigorifero ed utilizzato prima della data di scadenza.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Cartucce (di vetro tipo 1), con tappo stantuffo (di gomma) e una capsula di chiusura ghiera (in alluminio e gomma alobutilica), contenenti 1,5 mL di soluzione iniettabile. Confezione da 4 o 12 cartucce. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La soluzione iniettabile in cartuccia preimpilata è pronta per l'uso con il dispositivo iniettore elettronico RebiSmart o con il dispositivo penna iniettore manuale RebiSlide. Per la conservazione del dispositivo con la cartuccia, vedere paragrafo 6.4. È possibile che non tutti i dispositivi iniettore siano disponibili. Per uso multidose. Usare unicamente una soluzione da limpida ad opalescente che non contenga particelle e segni visibili di deterioramento. 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 Serono Europe Limited

56, Marsh Wall

London E14 9TP

Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/98/063/009

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 04 maggio 1998

Data del rinnovo più recente: 04 maggio 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

07/2015

Classe A RR
Nota 65
Prezzo al pubblico 1.696,21 Euro (IVA inclusa)
Prezzo Ex-factory 1.027,75 Euro (IVA esclusa)
Il prezzo indicato non comprende le riduzioni temporanee (determinazioni ALFA 2006-2007)

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

REBIF È L'ESPERIENZA IN CONTINUO MOVIMENTO.¹⁻⁸

Oltre vent'anni di sperimentazione clinica ed esperienza reale con i pazienti spiegano perché i Neurologi di tutto il mondo continuano ad affidarsi a Rebif.

Depositato presso l'AIFA in data 05/10/2016 - Codice materiale: IT/REB/0816/0001



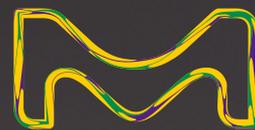
ESPERIENZA CHE CONTA

Rebif[®]
(interferone beta-1a)
Iniezione sc

MERCK

1. PRISMS Study Group. *Lancet*. 1998;352(9139):1498-1504. 2. PRISMS Study Group. *Neurology*. 2001;56(12):1628-1636. 3. Kappos L, et al. *Neurology*. 2006;67(6):944-953. 4. Kappos L, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;0:1-6. 5. Schwid S, et al. *Clin Ther*. 2007;29(9):2031-2048. 6. Rebif[®]. EU summary of product characteristics. July 2016. 7. SPECTRIMS Study Group. *Neurology*. 2001;56:1496-1504. 8. Veugelers P, et al. *Mult Scler*. 2009;15(11):1286-1294.

REBIF È L'ESPERIENZA CHE SA DISTINGUERSI.¹⁻⁸



Oltre vent'anni di sperimentazione clinica ed esperienza reale con i pazienti spiegano perché i Neurologi di tutto il mondo continuano ad affidarsi a Rebif.

Depositato presso l'AIFA in data 05/10/2016 - Codice materiale: IT/REB/0816/0001

ESPERIENZA CHE CONTA


(interferone beta-1a)
Iniezione sc

MERCK