

S m I L E

Sclerosi Multipla
Informazione Letteratura Evidenze

TRIMESTRALE DI
INFORMAZIONE SULLA
SCLEROSI MULTIPLA

ANNO 3
SUPPLEMENTO
N. 2 - 2019

Sclerosi multipla e gravidanza

Raffaella Cerqua

34

Terapia immunorcostituente nella sclerosi multipla: razionale e potenzialità

Davide Maimone

38



Intervista a... Dott.ssa Gerola Marfia

Responsabile U.O.S.D. SM, Centro di Riferimento
Regionale Policlinico Tor Vergata (PTV), Roma

44

La comunicazione della diagnosi di sclerosi multipla nel paradigma centrato sulla persona: informazione, verità e congruenza

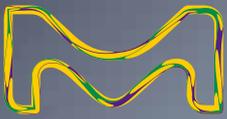
Francesco Teatini

50



RASSEGNA BIBLIOGRAFICA *a cura della Redazione*

54



Numero Verde
800-44.44.22

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



Device



Assistenza



Informazioni
e consigli



REBINFO.IT
al tuo fianco,
con un click.



Servizi



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

MERCK



Sclerosi Multipla Informazione Letteratura Evidenze

www.smilejournal.it

TRIMESTRALE DI INFORMAZIONE
SULLA SCLEROSI MULTIPLA
ANNO 3 - SUPPLEMENTO N. 2 - 2019

Direzione, Redazione, Amministrazione

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

Direttore Responsabile

Ferdinando MAGGIO

Board Editoriale

Pietro IAFFALDANO
Fabio MARCHIORETTO
Enrico MILLEFIORINI

Revisione Scientifica

Alessandro MATURO

Iscrizione al R.O.C.

N. 30782 8/01/2018

Registrazione Tribunale di Roma

N. 8/2018 25/01/2018

ISSN 2533-2546

Stampa

Industria Grafica Umbra S.r.l.
Via Umbria, 148/7 - 06059 Todi (PG)
Finito di stampare nel mese di maggio 2019

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



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

Indice

Sclerosi multipla e gravidanza

Raffaella Cerqua 34

Terapia immunorcostituente nella sclerosi multipla: razionale e potenzialità

Davide Maimone 38

intervista a... Dott.ssa Gerola Marfia

Responsabile U.O.S.D. SM, Centro di Riferimento Regionale Policlinico Tor Vergata (PTV), Roma 44

La comunicazione della diagnosi di sclerosi multipla nel paradigma centrato sulla persona: informazione, verità e congruenza

Francesco Teatini 50

RASSEGNA BIBLIOGRAFICA a cura della Redazione 54

Sclerosi multipla e gravidanza

Raffaella Cerqua

Clinica Neurologica, Ospedali Riuniti, Ancona

Introduzione

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia autoimmune che colpisce più frequentemente il sesso femminile (rapporto donna/uomo 3:1), in età fertile (20-40 anni), il periodo della vita durante il quale si pensa di formare una famiglia. Per tale motivo è naturale che molte donne si interrogino sulla scelta di avere figli, ed al momento della diagnosi le domande riguardano gli eventuali effetti della malattia sul diventare madre.

La relazione fra sclerosi multipla e gravidanza è uno degli aspetti della malattia che ha subito un radicale cambiamento di opinione da parte degli esperti. Infatti, fino ad alcuni decenni fa, alle donne veniva consigliato di non avere figli, in quanto la gravidanza poteva peggiorare l'andamento della malattia. Tale visione è radicalmente cambiata, dopo la pubblicazione nel 1998, dello studio PRIMIS⁽¹⁾ condotto in 12 Paesi europei, nel quale sono state studiate prospetticamente 269 gravidanze in 254 donne affette da SM, durante la gestazione fino a 2 anni

dopo il parto. Da tale studio è emerso che il tasso annualizzato di ricadute (*Annualized Relapse Rate*, ARR) si riduce durante il terzo trimestre di gravidanza, rispetto ai primi due trimestri, per aumentare sensibilmente durante il *post-partum*, e tornare successivamente al livello precedente la gravidanza (Fig. 1).

I principali indicatori di rischio di ricadute nel *post-partum* risultarono essere il *relapse rate* precedente la gravidanza, la comparsa di ricadute durante la gravidanza e un punteggio EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) elevato all'inizio della gestazione. Nonostante tali evidenze, la gravidanza è una delle maggiori preoccupazioni

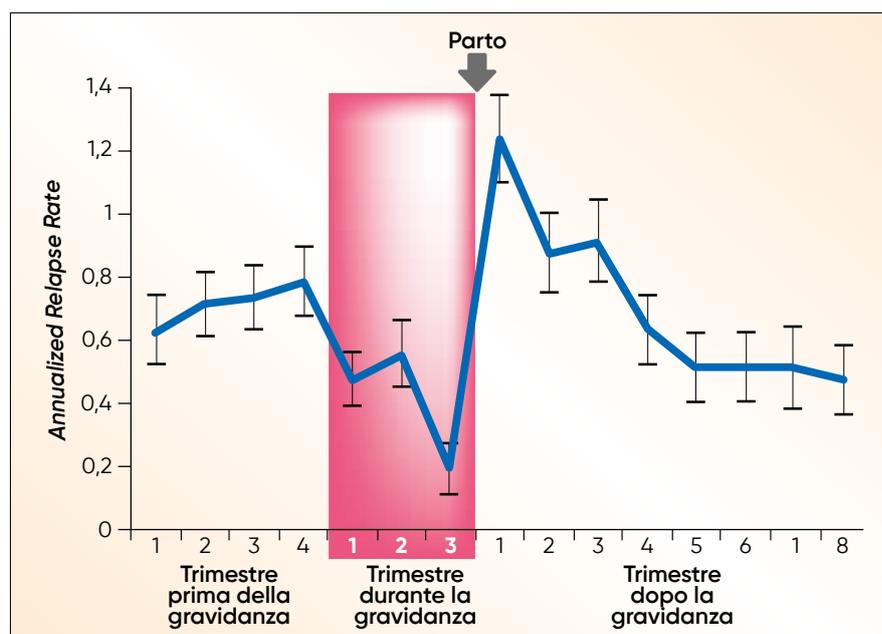


Figura 1. Tasso annualizzato di ricadute (*Annualized Relapse Rate* -ARR) prima, durante e dopo gravidanza.

pazioni per le pazienti con SM. Una *survey* condotta su oltre 5.000 donne affette da SM in età fertile ha rivelato che il 79% di loro ha scelto di non avere una gravidanza dopo la diagnosi, e nel 34,5% dei casi la scelta era correlata a problemi legati alla malattia, in particolare alla possibile interferenza con la genitorialità, la preoccupazione di gravare sul partner e di trasmettere la malattia alla progenie ⁽²⁾. Uno studio del 2017 di Ferraro *et al.* ⁽³⁾ ha evidenziato che problematiche legate alla malattia, come la paura di disabilità attuali o future, paura di trasmettere la malattia ai figli, preoccupazioni per le opzioni di trattamento, sono stati tra i motivi più frequentemente riportati per l'assenza di figli nelle donne con SM.

Gestione della gravidanza nelle donne con SM

È fondamentale che le donne affette da SM abbiano la possibilità di parlare del progetto di maternità e della genitorialità in maniera obiettiva con il neurologo di fiducia. La pianificazione della gravidanza deve essere valutata nella singola persona considerando le caratteristiche della paziente, la storia e la severità della malattia, l'eventuale presenza di deficit neurologici, disturbi psichiatrici e/o cognitivi, problematiche psico-sociali, comorbidità e richiede il coinvolgimento di un *team* multidisciplinare, composto da neurologo, ginecologo e psicologo, che segua la paziente nella sua intenzione. In teoria, diagnosi di SM e pianificazione di gravidanza non dovrebbero coincidere, in quanto è necessaria una finestra temporale per valutare l'attività e il decorso della malattia ed anche per il fatto che il rischio di una ricaduta è maggiore dopo il primo attacco. La tempistica appropriata per pianificare una gravidanza non può esse-

re stabilita durante la malattia attiva, ma solo dopo che la risposta alla terapia sia stata convalidata con una condizione comprovata di assenza di evidenza di attività di malattia (NEDA, *No Evidence of Disease Activity*), determinata da parametri clinici e di risonanza magnetica. La presenza di una malattia stabile è la condizione ottimale per programmare una gravidanza. Questa condizione di inattività deve persistere per almeno 2 anni, che sembrerebbe essere il periodo più appropriato per correre il rischio di interrompere la terapia; tuttavia, questo periodo può essere ridotto a 1 anno per motivi pratici e, in generale, la durata dell'osservazione deve essere individualizzata e adattata al tipo di trattamento e all'evoluzione della malattia.

Poiché la diagnosi spesso coincide con l'inizio di una terapia, la scelta terapeutica dovrebbe prendere in considerazione il desiderio della donna di intraprendere una gravidanza a breve termine, quando compatibile con il tipo di evoluzione della malattia.

Attualmente non ci sono linee guida standardizzate sulla gestione della donna gravida con SM. Nel 2017 è stato pubblicato un articolo relativo ad un *report* di una *Consensus Conference* di esperti italiani ⁽⁴⁾, elaborato sulla base delle evidenze disponibili in letteratura e dell'esperienza clinica, che approfondiscono il tema del *management* della donna con SM che affronta un progetto di gravidanza dal momento della pianificazione fino alle scelte terapeutiche da valutare prima, durante la gravidanza e nel *post-partum*. Con la paziente affetta da SM è importante chiarire degli aspetti fondamentali, come ad esempio che la SM non è una malattia genetica, in quanto la suscettibilità alla malattia è influenzata da fattori epigenetici ed

ambientali ed il rischio di sviluppare la malattia è maggiore in presenza di parenti affetti, ma va quantificato caso per caso, considerando anche le differenze geografiche ⁽⁵⁾. La SM non è un fattore di rischio per la gravidanza in sé, in particolare, in assenza di altre comorbidità, non aumenta il rischio di complicanze ostetriche e perinatali, non altera il decorso della gravidanza in termini di *outcome* materno o feto-neonatale. L'incidenza di aborto spontaneo, parto pretermine e basso peso alla nascita è sovrapponibile a quella della popolazione generale ⁽⁶⁾. Non vi è una modalità di parto consigliata, ma la stessa va adattata alla tipologia di paziente; in assenza di grave compromissione delle funzioni sfinteriche, il parto vaginale non è controindicato, così come non sono controindicate l'anestesia peridurale per il controllo del dolore in travaglio e l'anestesia spinale in caso di taglio cesareo ⁽⁷⁾. Per quanto riguarda gli effetti a lungo termine della gravidanza sul decorso della SM, gli studi attualmente disponibili, sebbene prevalentemente osservazionali-retrospettivi e condotti su numeri limitati di soggetti, suggeriscono che la gravidanza non ha effetti negativi sul decorso futuro della malattia in termini di tasso di ricadute e di progressione. Uno studio belga ha messo in evidenza come le donne con SM-RR che avevano condotto almeno due gravidanze presentavano una riduzione del rischio di raggiungere il grado di disabilità 6 alla scala EDSS rispetto a donne nullipare. Il rischio del passaggio alla fase secondaria di malattia non ha invece mostrato differenze ⁽⁸⁾. In uno studio italiano su 445 donne con SM, di cui 261 nullipare e 184 con gravidanze successive all'esordio di malattia, è stato osservato che la gravidanza riduce significativamente il rischio fu-

turo di raggiungere un punteggio di 4.0 sulla scala EDSS, indice di disabilità grave⁽⁹⁾. Questo effetto, potrebbe però dipendere dal fatto che la gravidanza è di solito affrontata da donne con forme lievi e ben controllate di SM; sono quindi necessari studi prospettici controllati e con precisi criteri di selezione dei soggetti.

Terapia

Le recenti linee guida europee sulla gestione farmacologica della SM, emesse congiuntamente da ECTRIMS (*European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis*) e da EAN (*European Academy of Neurology*)⁽¹⁰⁾, indicano chiaramente che tutte le donne potenzialmente esposte ad una gravidanza devono essere avvisate che le DMTs (*Disease Modifying Therapies*), non sono autorizzate durante tale condizione, ad eccezione del Glatiramer Acetato - GA 20 mg/ml⁽¹¹⁾ e 40 mg/ml⁽¹²⁾ - approvato recentemente durante la gravidanza. Tuttavia nella pratica clinica, studi *post-marketing*⁽¹³⁾ hanno evidenziato che nelle pazienti ad alto rischio di riattivazione della malattia dopo la sospensione del trattamento, alcuni farmaci, come IFN β , glatiramer acetato o natalizumab, possono essere continuati fino al concepimento; inoltre, nelle pazienti con patologia ad alta attività e a rischio di recidive, alcune terapie possono essere mantenute. In particolare, in quelle che interrompono natalizumab potrebbero verificarsi gravi recidive durante la gravidanza⁽¹⁴⁾; per tale motivo la somministrazione di tale farmaco potrebbe essere continuata fino al secondo trimestre di gravidanza. Questa scelta deve essere attentamente discussa e approfondita con la paziente sulla base dei rischi/benefici noti per la madre e per il feto. Gli attuali suggerimenti sono⁽¹⁰⁾:

- nelle pazienti con assenza prolungata di attività clinica e radiologica di malattia, è indicato un periodo di sospensione del farmaco prima di intraprendere una gravidanza, e questa condotta si dovrebbe applicare anche a farmaci come GA ed IFN β ;
- nelle pazienti con recente attività o elevato rischio di riattivazione della malattia, alcuni trattamenti (GA, IFN β e natalizumab) possono essere continuati fino al concepimento;
- nelle pazienti con attività altamente persistente di malattia, previa valutazione del rapporto rischio-beneficio, GA e IFN β possono essere somministrati per tutta la gravidanza. Per GA, questo approccio è supportato dai recenti cambiamenti dell'autorizzazione europea all'immissione in commercio^(11,12).

Per quanto riguarda dimetilfumarato, fingolimod e teriflunomide, questi farmaci devono essere sempre sospesi e la contraccezione mantenuta per un adeguato periodo di tempo (a seconda del farmaco considerato) prima di intraprendere una gravidanza; nel caso di teriflunomide, può essere presa in considerazione l'eliminazione accelerata con la somministrazione di colestiramina o carbone attivo.

Il GA può essere suggerito per la terapia di *bridging* nelle donne che stanno pianificando una gravidanza e stanno ricevendo trattamenti che richiedono un periodo di *wash-out*, come dimetilfumarato o fingolimod. Questo approccio eviterebbe di esporre le donne a un prolungato periodo di *wash-out* tra la sospensione della contraccezione e il momento del concepimento. Il ruolo dell'allattamento al seno nella SM rimane controverso; attualmente tutte le terapie disponibili sono controindicate durante l'allattamento. Nel puerperio le pazienti sono esposte ad un aumentato rischio di ricadute, per tale motivo nei

casi di malattia molto attiva prima della gravidanza, è consigliato riprendere il trattamento il prima possibile (nei 3 giorni dopo il parto)⁽¹⁵⁾, mentre le pazienti con bassa attività di malattia al momento del concepimento e durante la gravidanza, che decidono di allattare al seno, dovrebbero eseguire una risonanza magnetica entro il primo mese dal parto. La presenza di attività di malattia al *neuroimaging* dovrebbe indurre la sospensione dell'allattamento e la ripresa della terapia.

Conclusioni

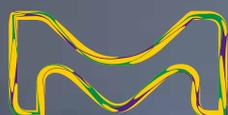
Le informazioni fondamentali da trasmettere alle pazienti con SM sono:

- la sclerosi multipla non è considerata una condizione che preclude la gravidanza;
- la gravidanza ha generalmente un decorso fisiologico;
- i bambini di madri con SM hanno prevalentemente uno sviluppo normale.

Tuttavia, la pianificazione della gravidanza è un requisito essenziale per una maternità responsabile. Pertanto, il primo messaggio che deve essere comunicato ad una donna affetta da SM è la necessità di pianificare un'eventuale gravidanza ed è opportuno parlare con la paziente ed il partner, prendendo in considerazione non solamente l'attività e la gravità della malattia, ma anche gli impegni futuri legati alla genitorialità, i problemi relativi alla gravidanza, all'infanzia e alla prognosi della malattia. La gestione farmacologica va anch'essa discussa prima di intraprendere la gravidanza, evidenziando le diverse opzioni ed i possibili rischi/benefici per la donna e per il feto; la presenza di un *team* interdisciplinare è fondamentale per minimizzare i rischi materni e fetali ed identificare la strategia terapeutica più appropriata per la paziente ■

Bibliografia

1. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, et al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. N Engl J Med. 1998;339(5):285-91.
2. Alwan S, Yee IM, Dybalski M, et al. Reproductive decision making after the diagnosis of multiple sclerosis (MS). Mult Scler. 2013;19(3):351-8.
3. Ferraro D, Simone AM, Adani G, et al. Definitive childlessness in women with multiple sclerosis: a multicenter study. Neurol Sci 2017; 38(8): 1453-1459.
4. Amato MP, Bertolotto A, Brunelli R, et al. Management of pregnancy-related issues in multiple sclerosis patients: the need for an interdisciplinary approach. Neurol Sci. 2017;38(10):1849-1858.
5. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet. 2008;372(9648):1502-17.
6. Dahl J, Myhr KM, Daltveit AK, et al. Pregnancy, delivery, and birth outcome in women with multiple sclerosis. Neurology. 2005;65(12):1961-3.
7. Van der Kop ML, Pearce MS, Dahlgren L, et al. Neonatal and delivery outcomes in women with multiple sclerosis. Ann Neurol. 2011;70(1):41-50.
8. D'hooghe MB, Haentjens P, Nagels G, et al. Menarche, oral contraceptives, pregnancy and progression of disability in relapsing onset and progressive onset multiple sclerosis. J Neurol. 2012; 259(5):855-61.
9. Masera S, Cavalla P, Prosperini L et al. Parity is associated with a longer time to reach irreversible disability milestones in women with multiple sclerosis. Mult Scler. 2015;21(10):1291-7.
10. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Mult Scler. 2018; 24(2):96-120.
11. MHRA-Medicine & Health products Regulatory Agency (2016) Summary of product characteristics, Copaxone 20 mg/ml solution for injection, pre-filled syringe, revision 02/12/2016. Available: <http://www.mhra.gov.uk/>. Accessed 31 January, 2017
12. MHRA-Medicine & Health products Regulatory Agency (2017). Summary of product characteristics, Copaxone 40 mg/ml solution for injection, pre-filled syringe, revision 30/03/2017. Available from: <http://www.mhra.gov.uk/Accessed 04 April, 2017>.
13. Amato MP, Portaccio E, Ghezzi A, et al; MS Study Group of the Italian Neurological Society. Pregnancy and fetal outcomes after interferon-beta exposure in multiple sclerosis. Neurology. 2010;75(20):1794-802.
14. De Giglio L, Gasperini C, Tortorella C, et al. Natalizumab discontinuation and disease restart in pregnancy: a case series. Acta Neurol Scand. 2015; 131(5):336-40.
15. Vukusic S, Marignier R. Multiple sclerosis and pregnancy in the "treatment era". Nat Rev Neurol. 2015;11(5):280-9.



REBINFO.IT
 al tuo fianco,
 con un click.

Informazioni e consigli
 Device
 Assistenza
 Servizi

Numero Verde
800-44.44.22

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



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

MERCK

Terapia immunoricoostituente nella sclerosi multipla: razionale e potenzialità

Davide Maimone

Centro Sclerosi Multipla – UOC Neurologia, Azienda Ospedaliera Garibaldi, Catania

La sclerosi multipla (SM) è una patologia infiammatoria del sistema nervoso centrale (SNC) la cui patogenesi è attribuita ad una cascata autoimmune generata e orchestrata da linfociti T autoreattivi diretti contro autoantigeni della mielina ⁽¹⁾.

L'insnesco della reazione autoimmune è ancora oggetto di ipotesi e potrebbe originare da fenomeni di *molecular mimicry* o dal difettoso funzionamento della tolleranza immunologica (*Treg cells*) ^(2,3).

I principali effettori della risposta autoimmune nella SM sono rappresentati da linfociti T del tipo Th1 e Th17 che, attivati da autoantigeni, migrano attraverso la barriera emato-encefalica all'interno del SNC, promuovendo una reazione infiammatoria con attivazione di macrofagi residenti (cellule microgliali) e richiamo di macrofagi dal sangue periferico ⁽⁴⁾.

Il danno tissutale determina la liberazione di ulteriori autoantigeni con espansione della risposta autoimmune (*epitope spreading*) ⁽⁵⁾.

Il ruolo dei linfociti B è stato a lungo

sottodimensionato, ritenendo questi elementi cellulari responsabili esclusivamente della produzione di autoanticorpi a ristretta eterogeneità (bande oligoclonali).

Recentemente ai linfociti B è stata attribuita una funzione più complessa, includente la capacità di operare da cellule presentanti l'antigene e di agire mediante il rilascio di molecole co-stimolatorie per i linfociti T ⁽⁶⁾. Inoltre, i linfociti B sono presenti nelle lesioni della SM e nelle fasi avanzate di malattia (forme progressive) tendono ad accumularsi in follicoli linfoidi ectopici nel SNC, sostenendo una compartimentalizzazione della risposta autoimmune ⁽⁷⁾.

Robuste conferme a sostegno della teoria autoimmune della SM provengono dai dati di elevata efficacia per farmaci come natalizumab e fingolimod, che impediscono l'accesso dei linfociti periferici al SNC prevenendo lo sviluppo di focolai infiammatori. Nel corso dell'ultimo decennio, nuovi farmaci sono stati sperimentati con successo nella SM e tali progressi han-

no condotto ad una revisione dell'approccio terapeutico alla malattia.

Le strategie di trattamento attuali possono essere riassunte in 2 modelli fondamentali: il trattamento immunomodulante/immunosoppressivo e quello immunoricoostituente.

Il primo modello è basato sulla somministrazione continua di farmaci con meccanismo d'azione differente, che può essere distinto in immunomodulante o immunosoppressivo in base all'effetto linfopenizzante.

Il secondo modello, al contrario, è caratterizzato dall'uso limitato nel tempo di farmaci o di trattamenti con drastico effetto linfopenizzante in grado di determinare un *reset* della risposta immunitaria con riequilibrio del repertorio di specificità antigenica dei linfociti T e B.

Il trattamento immunomodulante/immunosoppressivo deve essere somministrato cronicamente per raggiungere il controllo della risposta autoimmune e quindi una remissione della malattia.

Questo tipo di terapia non modifica

la patogenesi della malattia né può essere sospeso (per concreti rischi di ripresa di attività di malattia) e pertanto non può essere considerato una vera e propria cura. Al contrario, le terapie immunorcostituenti vengono somministrate in modo intermittente e sono in grado di determinare una remissione prolungata della malattia anche a distanza dalla loro sospensione.

Questi effetti sono il risultato del cambiamento radicale indotto sul sistema immunitario con una marcata deplezione dei cloni T e B cellulari autoreattivi e potenzialmente il ripristino di una “nuova” condizione di *self-tolerance* nei confronti degli antigeni mielinici.

Le due strategie di trattamento si differenziano anche per il diverso profilo di sicurezza: i trattamenti immunomodulanti/immunosoppressivi sono caratterizzati da un rischio crescente nel tempo di infezioni anche opportunistiche (ad es. PML) e di neoplasie, mentre i trattamenti immunorcostituenti presentano rischi solo iniziali che tendono a decrescere sino ad annullarsi nel tempo (Tab.1).

Trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche

Il prototipo ed anche il più incisivo dei trattamenti immunorcostituenti è il trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche (*Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation, AHSCT*). Questa terapia è ormai consolidata per le malattie neoplastiche ematologiche ed è stata impiegata con successo anche nelle forme più aggressive di varie patologie autoimmuni, inclusa la SM⁽⁸⁾.

Il presupposto teorico per l'impiego dell'AHSCT è la radicale soppressione del sistema immunitario con l'abrogazione delle risposte autoimmuni e il susseguente ripristino di una condizione di normale competenza e tolleranza immunologica. Gli studi clinici condotti in aperto nella SM hanno dimostrato il potenziale di tale trattamento con l'induzione di una rapida remissione seguita da prolungata stabilizzazione di malattia⁽⁹⁻¹¹⁾.

Questi risultati sono stati confermati in seguito da studi clinici randomizzati controllati nei quali l'AHSCT si è dimostrato superiore a trattamenti immunosoppressivi, quali il mitoxan-

trone, per ognuno dei parametri di attività infiammatoria di malattia (numero di ricadute, numero di lesioni captanti gadolinio e numero di nuove lesioni in T2)⁽¹²⁾.

Nonostante l'uso di differenti protocolli di condizionamento renda complicata un'interpretazione uniforme dei dati, una metanalisi di numerosi *trials* condotti con l'AHSCT nella SM ha dimostrato l'ottenimento di una condizione di NEDA (*No Evidence of Disease Activity*) nell'83% dei casi a 2 anni e nel 67% a 5 anni⁽¹³⁾.

Da una valutazione complessiva degli effetti a lungo termine ottenuti sinora, emerge che l'AHSCT risulta significativamente più efficace se utilizzato in pazienti con forma *relapsing-remitting* (SM-RR), con età non superiore a 30-35 anni e come 1° o 2° *switch* terapeutico, piuttosto che dopo numerosi tentativi con altre *Disease-Modifying Therapies* (DMTs)⁽¹⁴⁾.

I limiti dell'AHSCT sono rappresentati dalla sua efficacia limitata nei pazienti con disabilità avanzata e soprattutto dalla morbilità e mortalità correlate al trattamento⁽¹⁴⁾. Tuttavia, negli ultimi studi condotti con regimi di con-

	TERAPIE IMMUNOMODULANTI/ IMMUNOSOPPRESSIVE	TERAPIE IMMUNORICOSTITUENTI
Modo di somministrazione	Continuo	Intermittente o a brevi cicli
Problemi di aderenza	Possibili	Rari
Efficacia	Da modesta a molto elevata	Da elevata a molto elevata
Reversibilità degli effetti sul sistema immunitario	Sì	No
Rischio di eventi avversi	Basso inizialmente (ma aumenta nel tempo)	Elevato all'inizio (ma si riduce nel tempo)
Effetto <i>rebound</i> alla sospensione	Molto probabile	Meno probabile
Remissione prolungata dopo sospensione	Improbabile	Probabile

Tabella 1. Confronto tra terapie immunomodulanti/immunosoppressive e immunorcostituenti.

dizionamento non mielo-ablativi e in Centri con prolungata esperienza di AHSCT, la mortalità è stata azzerata e le complicazioni sono risultate nettamente ridotte senza una significativa perdita di efficacia⁽¹⁴⁾. Inoltre, il primo studio randomizzato di confronto tra AHSCT non mielo-ablativo e altre DMTs in pazienti con SM-RR ha dimostrato una marcata riduzione della percentuale di pazienti con progressione della disabilità a 5 anni (9,7% con AHSCT vs. 75,3% con altre DMTs) in assenza di casi di mortalità o di severa tossicità⁽¹⁵⁾.

I meccanismi con cui i trattamenti linfoablativi, e in particolar modo l'AHSCT, producono i loro effetti terapeutici sono: la delezione di popolazioni linfocitarie, l'induzione di uno stato linfopenico e il susseguente sviluppo di un sistema immunitario tollerante privo dell'espansione clonale di linfociti T e B patogeni⁽¹⁶⁾. La chemioterapia ablativa determina un'estrema riduzione del *pool* di linfociti maturi e stimola la proliferazione delle cellule sopravvissute al regime di condizionamento. I linfociti B, NK ed i monociti ripopolano entro le prime settimane sino a 6 mesi, mentre i linfociti CD3+ rimangono bassi nel periodo iniziale, normalizzando il loro numero tra i 6 e i 12 mesi.

Tra i linfociti CD3+, i primi a proliferare sono i CD8+ determinando un'iniziale inversione del rapporto CD4/CD8 sino a 24 mesi. Questa espansione dei CD8+ è chiamata "proliferazione linfopenia-dipendente" e rappresenta un processo volto a recuperare velocemente il numero di linfociti T. Un altro effetto di questo fenomeno è lo *switching* fenotipico con un aumento delle popolazioni terminali effettrici, tra cui quella rappresentata da linfociti CD8+ CD28-CD57+. Queste cellule originano

come popolazione effettrice/citotossica, ma possono acquisire un fenotipo anergico o regolatorio⁽¹⁶⁾. In ogni caso, molteplici analisi condotte dopo AHSCT confermano che le cellule T effettrici vanno incontro al maggior grado di espansione rispetto alle cellule T memoria. Tra i cloni linfocitari T persistenti dopo AHSCT, dominano quelli diretti contro patogeni comuni quali l'EBV o il CMV e la proliferazione precoce di questi cloni potrebbe limitare lo spazio disponibile per la diversificazione del *pool* linfocitario⁽¹⁷⁾. Inoltre, l'espansione clonale post-AHSCT favorirebbe anche un processo di senescenza replicativa con l'eliminazione di una consistente quota di linfociti in espansione, secondo un meccanismo chiamato "attrito"⁽¹⁸⁾. Infine, uno studio condotto mediante sequenziamento del *T-cell receptor* (TCR) dei cloni linfocitari T dopo AHSCT ha mostrato come l'espansione dei linfociti CD8+ sia dominata da cloni preesistenti, mentre quella dei linfociti CD4+ sia principalmente costituita da cloni non presenti prima del trapianto con un aumento della diversificazione del TCR⁽¹⁹⁾.

Anche il timo gioca un ruolo importante nella diversificazione del *pool* linfocitario dopo AHSCT. La ripopolazione dei linfociti CD4+ è principalmente di origine timica, si manifesta 12-24 mesi dopo il trapianto e correla con un aumento dei *T-cell receptor excision circles* (TRECs) e con l'espressione del CD31, un *marker* presente sulla superficie di linfociti di recente provenienza timica⁽¹⁷⁾.

Questa ricostituzione da parte di cellule *naïve*, di origine timica è uno dei meccanismi che contribuisce all'aumento della diversità del repertorio del *T-cell receptor*. Sebbene la funzione linfopoietica del timo declini con l'età, la riattivazione di questo orga-

no linfatico gioca un ruolo importante nella ricostituzione dei linfociti dopo chemioterapia e la presenza di una maggiore quota di tessuto timico potrebbe giustificare la superiore efficacia dell'AHSCT in pazienti più giovani.

Le terapie immunoricostruenti, specie l'AHSCT, favoriscono l'induzione di uno stato di tolleranza immunologica. Dopo AHSCT, si osserva un incremento del *pool* di cellule regolatorie (*Treg*) e tale fenomeno è probabilmente indotto dalla proliferazione linfopenia-dipendente⁽²⁰⁾. Anche dopo trattamento con alemtuzumab si rileva una rapida espansione delle *Tregs* CD4+ CD25+⁽²¹⁾. L'espansione delle *Tregs* post-AHSCT è ancora una volta di origine timica ed è caratterizzata, inoltre, da un aumento della diversificazione del loro repertorio.

Evidenze recenti suggeriscono un ruolo anche per i linfociti B nell'induzione della tolleranza post-terapie immunoricostruenti sostenuto da un'espansione di cellule B regolatorie (*Bregs*)⁽²²⁾. Un altro fenomeno correlato all'induzione di uno stato di tolleranza post-AHSCT è costituito dalla modificazione della risposta infiammatoria con una riduzione delle cellule Th17 e dell'espressione di IL-17⁽²³⁾ e con un aumento di molecole regolatorie quali CTLA-4, *glucocorticoid-induced TNF-related protein* e *programmed cell death-1 protein*⁽²⁴⁾. Alternative terapeutiche caratterizzate da effetti immunoricostruenti approssimabili all'AHSCT sono rappresentate da farmaci quali alemtuzumab e cladribina. Entrambe le molecole agiscono con un meccanismo linfoablativo diretto verso *target* specifici seguito da processi di immunoricostruzione del sistema immunitario differenti per ognuno dei farmaci (Tab.2).

	AHSCT	ALEMTUZUMAB	CLADRIBINA
Meccanismo d'azione	Trattamento linfo/mieloablativo seguito da recupero mediante cellule staminali autologhe	Eliminazione dei linfociti CD52+ mediante 2 cicli di Ab monoclonale IgG3 (0 e 12 mesi)	Terapia orale con analogo purinico inducente apoptosi selettiva di linfociti. Cicli a 0, 1, 12 e 13 mesi
Efficacia nella SM-RR	<i>Trials</i> di fase 1/2 e studi osservazionali con NEDA del 78-83% a 2 anni	<i>Trials</i> di fase 3 con NEDA del 39% a 2 anni	<i>Trials</i> di fase 3 con riduzione della frequenza di ricadute del 57,6% e della frequenza di nuove lesioni alla RM del 74,4%
Ripopolazione CD4+	Recupero quasi completo delle cellule memoria dopo 18-24 mesi	Recupero del 70-80% tra 12 e 24 mesi	Riduzione del 40-60%. Le cellule <i>naïve</i> risultano ridotte più che le cellule memoria
Ripopolazione CD8+	Ricostituzione precoce dopo 3-6 mesi dominata da cellule memoria CD8+	Riduzione dell'80-90% dopo terapia, con recupero sino al 50% tra 12 e 24 mesi	Riduzione del 20-40% dopo terapia
Ripopolazione B linfociti	Recupero quasi completo dopo 6-9 mesi	I linfociti B CD19+ ritornano ai valori basali dopo 3-6 mesi e raggiungono il 120-130% dopo 12 mesi	Riduzione del 90% dopo terapia, con recupero quasi completo dopo 12 mesi
Ripopolazione di provenienza timica	Aumento delle cellule CD4+CD31+ e delle cellule con <i>T-cell receptor excision circle</i> (TREC) post-AHSCT	Riduzione delle cellule TREC dopo terapia	Dati non disponibili
Induzione di malattie autoimmuni secondarie	14/273 (5%) casi da studi osservazionali	Sino al 50% a 7 anni dalla terapia	Nessun caso riportato negli studi di fase 3

Tabella 2. Confronto tra terapie immunoricostrucenti.

Alemtuzumab

Alemtuzumab è un anticorpo monoclonale umanizzato della classe IgG3 diretto contro il recettore CD52 presente sulla superficie dei linfociti T e B, monociti e delle cellule dendritiche con attività citolitica mediata da fissazione del complemento. È stato usato nel trattamento della leucemia linfatica cronica, dei linfomi e nel trapianto di organi e di midollo osseo, ma attualmente è registrato per la terapia della sclerosi multipla con ricadute.

Gli studi condotti con alemtuzumab hanno dimostrato la sua efficacia nel ridurre la frequenza di ricadute, la progressione della disabilità e l'accumulo di nuove lesioni alla RMN sino a 5 anni nel 70% dei pazienti con SM *relapsing* ^(25,26). Tuttavia, alemtuzumab

può favorire lo sviluppo di malattie autoimmuni (tiroidite, trombocitopenia, glomerulopatia) sino al 50% dei pazienti, per un periodo fino a 7 anni dall'inizio del trattamento, e pertanto viene riservato alle forme aggressive di SM. Dopo terapia con alemtuzumab, la ripopolazione dei linfociti T avviene inizialmente con un meccanismo di proliferazione omeostatica, prevalentemente a carico delle cellule CD8+ memoria, seguito da una più lenta ricostituzione delle cellule CD4+ che tendono a ritornare ai valori pre-trattamento dopo circa 61 mesi ^(27,28).

Ad un anno dal trattamento il numero totale dei linfociti ritorna a quello originario in circa il 47% dei pazienti, con recupero del 50% dei linfociti CD8+ e del 30% di quelli CD4+.

In contrasto con quanto avviene con l'AHSCT, le cellule T *naïve* non raggiungono i livelli pre-trattamento prima di 24 mesi, mentre la popolazione di CD4+ è relativamente arricchita di CD4+CD25+ *Tregs*, anche se i livelli assoluti persistono più bassi sino a 24 mesi ^(29,30).

Al contrario la popolazione di linfociti B è amplificata già dopo 3-6 mesi dal trattamento in relazione ad un incremento dei livelli del *B cell-activating factor* (BAFF) tra il 1° e il 3° mese ⁽³¹⁾. La popolazione di linfociti B è prevalentemente costituita da cellule immature CD19+CD27-CD38+CD10+ e in minor misura da cellule mature *naïve* CD19+CD27-CD38+CD10-, mentre le cellule B memoria CD27+ persistono a valori inferiori al 20% di quelli pre-trattamento sino a 12 mesi ⁽³¹⁾.

In contrasto a quanto si verifica nell'AHSCT, le cellule staminali CD34+ circolanti risultano sostanzialmente meno numerose dopo terapia con alemtuzumab, giustificando la prolungata linfopenia, e le cellule TREC non appaiono aumentate di numero, suggerendo come un più elevato carico di cellule CD34+ contribuisca ad una più rapida produzione timica di linfociti T⁽³²⁾.

Inoltre, la terapia con alemtuzumab, come nel caso dell'AHSCT, è in grado di determinare una ricostituzione del repertorio del TCR con lo sviluppo di un *pattern* più ristretto a breve termine, seguito da una normalizzazione di tipo policlonale a lungo termine, con eccezione dei linfociti CD4+ che mantengono un *pattern* tendenzialmente più oligoclonale⁽³³⁾.

Cladribina

La cladribina è un analogo purinico il cui metabolita attivo, la 2-clorodesossiadenosina, si accumula selettivamente nei linfociti a causa di peculiari caratteristiche enzimatiche intracellulari. La 2-clorodesossiadenosina produce un effetto linfoablativo,

ostacolando il metabolismo cellulare e inibendo la sintesi del DNA. Lo studio CLARITY ha dimostrato che la cladribina riduce significativamente la frequenza delle ricadute e l'accumulo di nuove lesioni alla RMN⁽³⁴⁾.

La cladribina determina una marcata deplezione di linfociti T e B. Il numero di cellule B si riduce drammaticamente sino al 10%, ma il ripopolamento è marcatamente più lento rispetto a quanto avviene dopo alemtuzumab, con un recupero sino all'80% dopo 12 mesi⁽³⁵⁾. Anche i linfociti CD4+ e CD8+ vanno incontro ad una marcata deplezione: il numero di cellule CD4+ si riduce del 55% entro i primi 3 mesi, mentre quello delle cellule CD8+ del 30-50%⁽³⁵⁾. Come per altre terapie immunoricostruenti, il numero di cellule T *naïve* si riduce in maggior misura rispetto a quello delle cellule T memoria e il loro recupero avviene più lentamente. I linfociti T *naïve* CD4+ si riducono sino all'80% dopo 3 mesi, senza mai risalire oltre il 70% dei valori di partenza e i linfociti T memoria CD4+ CD45RO+ mostrano un andamento simile con un recupero sino al 60-65%⁽³⁵⁾.

I linfociti T *naïve* CD8+ si riduco-

no in misura inferiore (non più del 25% a 3 mesi) e i linfociti T memoria CD8+ non scendono più del 10%⁽³⁵⁾. Il profilo di ricostituzione dopo cladribina è più simile a quello osservato dopo AHSCT, tuttavia studi a lungo termine sono necessari per verificare la durata dell'effetto linfoablativo e le modificazioni del repertorio di specificità antigenica.

Conclusioni

Le terapie immunoricostruenti sono altamente efficaci nel trattamento della SM e il loro vantaggio rispetto ai trattamenti immunomodulanti/immunosoppressori è di indurre un *reset* del sistema immunitario con il ripristino di una condizione di *self-tolerance* e un cambiamento del repertorio linfocitario.

Tali meccanismi sono alla base dell'effetto prolungato e anche del loro minor rischio di eventi avversi a lungo termine, tipici di una prolungata e persistente immunosoppressione. Infine, la somministrazione per pochi e brevi cicli garantisce un'elevata aderenza ed una più elevata qualità di vita per i pazienti ■

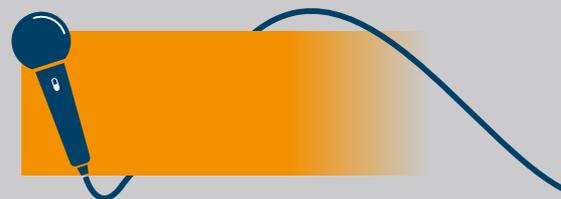
Bibliografia

1. Bar-Or A. Multiple sclerosis and related disorders: evolving pathophysiologic insights. *Lancet Neurol.* 2016;15(1):9-11.
2. Wucherpfennig KW, Strominger JL. Molecular mimicry in T cell-mediated autoimmunity: viral peptides activate human T cell clones specific for myelin basic protein. *Cell.* 1995;80(5):695-705.
3. Danikowski KM, Jayaraman S, Prabhakar BS. Regulatory T cells in multiple sclerosis and myasthenia gravis. *J Neuroinflammation.* 2017;14(1):117.
4. Kebir H, Kreymborg K, Ifergan I, et al. Human TH17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. *Nat Med.* 2007;13(10):1173-5.
5. Quintana FJ, Patel B, Yeste A, et al; Canadian Pediatric Demyelinating Disease Network. Epitope spreading as an early pathogenic event in pediatric multiple sclerosis. *Neurology.* 2014;83(24):2219-26.

6. Wekerle H. B cells in multiple sclerosis. *Autoimmunity*. 2017;50(1):57-60.
7. Serafini B, Rosicarelli B, Magliozzi R, et al. Detection of ectopic B-cell follicles with germinal centers in the meninges of patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Brain Pathol*. 2004; 14(2):164-74.
8. Muraro PA, Martin R, Mancardi GL, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2017; 13(7):391-405.
9. Burt RK, Loh Y, Cohen B, et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem cell transplantation in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase I/II study. *Lancet Neurol*. 2009; 8(3):244-53.
10. Mancardi GL, Sormani MP, Di Gioia M, et al; Italian BMT Study Group. Autologous haematopoietic stem cell transplantation with an intermediate intensity conditioning regimen in multiple sclerosis: the Italian multi-centre experience. *Mult Scler*. 2012;18(6):835-42.
11. Atkins HL, Bowman M, Allan D, et al. Immunoablation and autologous haemopoietic stem-cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a multicentre single-group phase 2 trial. *Lancet*. 2016;388(10044):576-85.
12. Mancardi GL, Sormani MP, Gualandini F, et al; TIMS Haemato-Neurological Collaborative Group, On behalf of the Autoimmune Disease Working Party (ADWP) of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT); ASTIMS Haemato-Neurological Collaborative Group On behalf of the Autoimmune Disease Working Party ADWP of the European Group for Blood and Marrow Transplantation EBMT. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: a phase II trial. *Neurology*. 2015; 84(10):981-8.
13. Sormani MP, Muraro PA, Schiavetti I, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Neurology*. 2017;88(22):2115-2122.
14. Muraro PA, Pasquini M, Atkins HL, et al; Multiple Sclerosis-Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation (MS-AHSCT) Long-term Outcomes Study Group. Long-term outcomes after autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. *JAMA Neurol*. 2017;74(4):459-469.
15. Burt RK, Balabanov R, Burman J, et al. Effect of nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation vs continued disease-modifying therapy on disease progression in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. A randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321(2):165-174.
16. Massey JC, Sutton IJ, MA DDF, Moore JJ. Regenerating immunotolerance in multiple sclerosis with autologous stem cell transplant. *Front Immunol*. 2018; 9:410.
17. Muraro PA, Douek DC, Packer A, et al. Thymic output generates a new and diverse TCR repertoire after autologous stem cell transplantation in multiple sclerosis patients. *J Exp Med*. 2005;201(5):805-16.
18. Muraro PA, Douek DC. Renewing the T cell repertoire to arrest autoimmune aggression. *Trends Immunol*. 2006;27(2):61-7.
19. Muraro PA, Robins H, Malhotra S, et al. T cell repertoire following autologous stem cell transplantation for multiple sclerosis. *J Clin Invest*. 2014;124(3):1168-72.
20. Abrahamsson SV, Angelini DF, Dubinsky AN, et al. Non-myeloablative autologous haematopoietic stem cell transplantation expands regulatory cells and depletes IL-17 producing mucosal-associated invariant T cells in multiple sclerosis. *Brain*. 2013;136(Pt 9):2888-903.
21. De Mercanti S, Rolla S, Cucci A, et al. Alemtuzumab long-term immunologic effect: Treg suppressor function increases up to 24 months. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016;3(1):e194.
22. Arruda LCM, Malmegrim KCR, Lima-Junior JR, et al. Immune rebound associates with a favorable clinical response to autologous HSCT in systemic sclerosis patients. *Blood Adv*. 2018;2(2):126-141.
23. Darlington PJ, Touil T, Doucet JS, et al; Canadian MS/BMT Study Group. Diminished Th17 (not Th1) responses underlie multiple sclerosis disease abrogation after hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Neurol*. 2013; 73(3):341-54.
24. Arruda LLJ, Sousa A, Zanette D, et al. Autologous hematopoietic SCT normalizes miR-16, -155 and -142-3p expression in multiple sclerosis patients. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(3): 380-9.
25. Coles AJ, Cohen JA, Fox EJ, et al; CARE-MS II and CAMMS03409 Investigators. Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: Efficacy and safety findings. *Neurology*. 2017;89(11):1117-1126.
26. Havrdova E, Arnold DL, Cohen JA, et al; CARE-MS I and CAMMS03409 Investigators. Alemtuzumab CARE-MS I 5-year follow-up: Durable efficacy in the absence of continuous MS therapy. *Neurology*. 2017;89(11):1107-1116.
27. Baker D, Herrod SS, Alvarez-Gonzalez C, Giovannoni G, Schmierer K. Interpreting lymphocyte reconstitution data from the pivotal phase 3 trials of alemtuzumab. *JAMA Neurol*. 2017;74(8):961-969.
28. Hill-Cawthorne GA, Button T, Tuohy O, et al. Long-term lymphocyte reconstitution after alemtuzumab treatment of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(3):298-304.
29. Zhang X, Tao Y, Chopra M, et al. Differential reconstitution of T cell subsets following immunodepleting treatment with alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Immunol*. 2013;191(12):5867-74.
30. Pant AB, Wang Y, Mielcarz DW, et al. Alteration of CD39+Foxp3+ CD4 T cell and cytokine levels in EAE/MS following anti-CD52 treatment. *J Neuroimmunol*. 2017;303:22-30.
31. Thompson SA, Jones JL, Cox AL, et al. B-cell reconstitution and BAFF after alemtuzumab (Campath-1H) treatment of multiple sclerosis. *J Clin Immunol*. 2010;30(1):99-105.
32. Jones JL, Thompson SA, Loh P, et al. Human autoimmunity after lymphocyte depletion is caused by homeostatic T-cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(50):20200-5.
33. Rezvany MR, Tehrani MJ, Karlsson C, et al. Reconstitution of the T-cell repertoire following treatment with alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in patients with B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2006;135(4):475-85.
34. Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al; CLARITY Study Group. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362(5):416-26.
35. Baker D, Herrod SS, Alvarez-Gonzalez C, et al. Both cladribine and alemtuzumab may effect MS via B-cell depletion. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017;4(4):e360.

L'intervista a...

*Dott.ssa Gerola Marfia
Responsabile U.O.S.D. SM, Centro di Riferimento
Regionale Policlinico Tor Vergata (PTV), Roma*



Il Centro Sclerosi Multipla del Policlinico Universitario Tor Vergata di Roma (PTV) è uno dei sei Centri di Riferimento Regionale di livello per la diagnosi, il monitoraggio e la cura della patologia. Il Centro ha una sua formalizzazione in una Unità Operativa Semplice Dipartimentale dedicata con una propria autonomia gestionale ed economica. La U.O.S.D. è certificata dal Sistema di Gestione della Qualità con riferimento alla norma ISO 9001:2015 e opera all'interno di un percorso diagnostico-terapeutico assistenziale (PDTA) aziendale anch'esso certificato e che è conforme al PDTA per la sclerosi multipla, approvato dalla Regione Lazio nel 2014. Il Sistema di Gestione della Qualità della U.O.S.D. Centro di Riferimento Regionale per la Sclerosi Multipla del PTV è certificato da aprile 2012 per i seguenti processi operativi:

- Ambulatorio clinico di diagnosi e cura
- Ambulatorio per le terapie infusionali
- Laboratorio di Neurofisiologia clinica

- Ambulatorio di sperimentazione clinica e farmacologica (*Trial Unit*)

Lo *staff* del Centro è composto da una segretaria amministrativa, la Dott.ssa Eleonora Capretti, che si occupa dei rapporti con il Dipartimento Universitario e il Comitato Etico e ha un ruolo di coordinamento dell'attività del Centro; una *study coordinator*, la Dott.ssa Maura Castelli, che lavora presso il Centro da oltre dieci anni e ha visto nascere la *Trial Unit* ed è fondamentale per le attività inerenti alle sperimentazioni cliniche e agli studi di ricerca spontanea. Un nuovo *study coordinator*, il Dott. Alfonso Grimaldi, si è di recente aggiunto al *team*. Sono strutturate presso la U.O.S.D. tre infermiere specializzate dedicate all'ambulatorio delle terapie infusionali; nel Centro lavorano a tempo pieno, oltre alla sottoscritta, responsabile della U.O.S.D., altre tre neurologhe: la Dott.ssa Dorian Landi, per lo più impegnata nell'ambulatorio delle terapie sperimentali, le Dott.sse Giorgia Mataluni e Carolina Gabri Nicoletti, coinvol-

te nelle attività dell'ambulatorio generale e nel Laboratorio di Neurofisiologia Clinica.

Il Centro si avvale da anni della collaborazione stabile di una psichiatra, la Dott.ssa Barbara Centini, che effettua due ambulatori settimanali in orario pomeridiano all'interno della U.O.S.D. ed è di supporto nella comunicazione della diagnosi e nel *follow-up* dei pazienti.

Attualmente oltre 2.000 pazienti sono seguiti presso il Centro; la distribuzione dei pazienti nei diversi fenotipi di malattia rispecchia l'epidemiologia delle diverse forme di sclerosi multipla.

Il Centro SM del PTV offre ai pazienti tutte le procedure utili alla diagnosi e al monitoraggio terapeutico della patologia, con l'obiettivo di una presa in carico globale della persona con SM. L'ambulatorio clinico ha cadenza quotidiana. Gli accessi ambulatoriali settimanali programmati sono circa 70. Uno spazio ambulatoriale quotidiano è dedicato alla gestione delle urgenze che vengono prese in carico nell'arco di 24 ore. Inoltre, a cadenza

monosettimanale, ha luogo un ambulatorio dedicato alle prime visite di pazienti inviati dal Reparto di Neurologia, alle visite di chiusura di PAC diagnostici e DH e alle *second opinion*: un ambulatorio dedicato è stato creato per fornire un *setting* adeguato con maggior tempo a disposizione per ogni singola visita per la comunicazione della diagnosi o per la gestione di casi particolarmente complessi o di rivalutazioni cliniche di ricadute di malattia in previsione di *shift* terapeutici. Nelle ore pomeridiane, oltre agli ambulatori di psichiatria, hanno luogo due ambulatori specialistici, uno dedicato alla gravidanza in corso di sclerosi multipla ed uno dedicato alla gestione delle terapie sinto-

matiche. Per la somministrazione di farmaci infusionali, il Centro si avvale di una sala infusioni dedicata. L'Ambulatorio infusionale dispone di 9 postazioni di cui due monitorizzate. I farmaci vengono erogati in regime di PAC terapeutico ed una adeguata turnazione delle infermiere garantisce il servizio anche nella fascia pomeridiana. Lo scenario terapeutico relativo al trattamento della Sclerosi Multipla negli ultimi anni è cambiato rapidamente grazie allo sviluppo di nuovi farmaci a maggiore efficacia, ma anche con maggiori rischi infettivi, ematologici e neoplastici. L'introduzione di queste nuove tecnologie terapeutiche ha ulteriormente aumentato la complessità di gestione del paziente SM, già di

per sé complesso perché affetto da una malattia cronica, ad alta disabilità, polisintomatica. Nell'ottica di implementare la multidisciplinarietà in risposta alla crescente complessità dei trattamenti oggi a disposizione, i pazienti hanno la possibilità di accedere in modo facilitato a visite specialistiche infettivologiche, dermatologiche, fisiatriche, urologiche, psichiatriche e immunologiche, prenotabili tramite percorso interno dedicato al paziente SM seguito nell'ambito del PDTA. Per garantire una tempestiva presa in carico delle urgenze e un'assistenza costante anche al di fuori delle visite programmate, la U.O.S.D. Sclerosi Multipla mette a disposizione una fascia oraria telefonica definita a cui ri-



Centro di Riferimento Regionale Policlino Tor Vergata.

spondono le infermiere del Centro. Inoltre, è attiva una casella *mail* che gestisce problematiche di carattere medico (presa in carico delle urgenze per evitare accessi in PS e ricoveri incongrui, monitoraggio e archiviazione degli esami laboratoristici richiesti per garantire una gestione sicura dei farmaci per la malattia) e problematiche di natura amministrativa (cambio di appuntamenti, richiesta di certificati e piani terapeutici). La casella *mail* è gestita dalla segreteria amministrativa e dai neurologi del Centro ed è quotidianamente utilizzata da pazienti e *caregivers* afferenti all'U.O.S.D. con alto grado di soddisfazione sia per la tempestività che per la qualità delle risposte ricevute, oltre che

per la semplicità di utilizzo anche da parte di pazienti disabili con problemi di mobilità. Un elemento qualificante del Centro è senza dubbio la *Trial Unit* in cui opera personale competente dedicato; nel Centro vengono condotte con successo sperimentazioni cliniche di fase II, III e di fase IV rivolte ai pazienti SM affetti sia da forme remittenti e secondariamente progressive di malattia. Negli anni, la *Trial Unit* ha fornito la possibilità ai neurologi del Centro di offrire ai pazienti alternative terapeutiche innovative anche per quelle forme di malattia che fino a poco tempo fa erano considerate orfane dal punto di vista farmacologico. Il Centro ha una grande

vocazione oltre che per le sperimentazioni cliniche anche per progetti di ricerca spontanea, per cui si avvale della collaborazione con importanti istituti di ricerca quali l'Istituto Superiore di Sanità, la Fondazione IRCCS Santa Lucia e l'IRCCS Neuromed di Pozzilli (IS). Le principali aree di interesse per quanto riguarda la ricerca spontanea sono rappresentate da tematiche di carattere sia neuroimmunologico sia epidemiologico relative alla gravidanza in corso di sclerosi multipla; altro filone di interesse è la ricerca di nuovi biomarcatori di efficacia e di sicurezza delle terapie modificanti il decorso di malattia (DMTs), in particolare di quelle di più recente commercializzazione.



Equipe dell'U.O.S.D. SM Centro di Riferimento Regionale Policlinico Tor Vergata. Da sinistra: Eleonora Capretti (segretaria amministrativa), Alfonso Grimaldi (study coordinator), Martina Campobasso (infermiera specializzata), Doriana Landi (neurologa), Gerola Marfia (neurologa, Responsabile del Centro SM), Giorgia Mataluni (neurologa), Simona Sabatini (infermiera specializzata), Carolina Gabri Nicoletti (neurologa), Maria Carmela Chiarezza (infermiera specializzata), Maura Castelli (study coordinator).

Un ulteriore punto di forza del Centro SM del PTV è il Laboratorio di Neurofisiologia Clinica che si avvale di metodiche elettrofisiologiche tradizionali come i potenziali evocati multimodali, utili nella fase di definizione diagnostica della patologia, e di metodiche neurofisiologiche a carattere più sperimentale, quali tecniche di stimolazione cerebrale non invasiva, e di tecniche utilizzate a scopo terapeutico, come l'infiltrazione di tossina botulinica ago-guidata.

Molte delle attività del Laboratorio di Neurofisiologia convergono nell'Ambulatorio dedicato alle terapie sintomatiche che si avvale della collaborazione di specialisti quali fisioterapisti, urologi e terapisti del dolore, con l'obiettivo ultimo di creare una rete multidisciplinare per ottimizzare la gestione di sintomi invalidanti quali il dolore neuropatico, la spasticità e i disturbi urinari e migliorare la qualità di vita dei pazienti affetti da Sclerosi Multipla. Nella *mission* della U.O.S.D. vi è la volontà di mantenere alta l'attrattiva del Centro, rinnovando l'offerta assistenziale con l'ideazione di nuove formule di servizio. In quest'ottica, a maggio 2016 è stato inaugurato presso il Centro un progetto dedicato alla maternità in donne con SM. Come è noto, la SM è una malattia con una netta prevalenza nel sesso femminile e in considerazione della giovane età di insorgenza, il tema della genitorialità è centrale e deve essere affrontato in modo proattivo con le pazienti sin dal momento della comunicazione della diagnosi e

può essere talora un elemento che guida nella scelta della terapia. Il *counseling* relativo alla gravidanza andrebbe rinnovato ad ogni visita di controllo, in particolar modo in occasione di ogni *shift* terapeutico.

Ad oggi, tuttavia, il tasso di gravidanze non programmate in pazienti con SM è ancora troppo alto. Proprio dalla necessità di promuovere la cultura della pianificazione della gravidanza e di standardizzare il piano di monitoraggio delle pazienti che esprimono desiderio di maternità, è nata l'idea di creare un ambulatorio dedicato alla gravidanza che ha cadenza quindicinale e si svolge in orario pomeridiano per agevolare l'accesso alle donne lavoratrici e/o ai loro *partner*.

L'ambulatorio gravidanza del PTV nasce come elemento pivotale di un progetto multidisciplinare chiamato **SMamma**, concepito con potenziale elevata valenza in ambito assistenziale, sociale e scientifico. Obiettivo principale del progetto **SMamma** è affiancare la coppia nel preconcepimento e successivamente durante la gravidanza ed il puerperio, avvalendosi di un'*équipe* multidisciplinare che

SMamma

vivere la gravidanza libera dai timori della Sclerosi Multipla



Ambulatorio gravidanza UOSD Centro Sclerosi Multipla
Policlinico Tor Vergata

un team di specialisti pensato per guidare la donna affetta da SM nella programmazione e nella gestione della gravidanza e del post partum



Responsabile del progetto
Dott.ssa G. A. Marfia
e-mail centrosm@ptvonline.it

opera con un approccio integrato. La rete multidisciplinare è composta da neurologi esperti, infermieri specializzati, ginecologi ed ostetriche, immunologi, psichiatri, adeguatamente formati in SM e nella gestione delle complicanze. Fa parte della rete l'Associazione Italiana Sclerosi Multipla (AISM) per implementare la collaborazione con la medicina del territorio e il *social care* attraverso la stesura di progetti di assistenza territoriale.

Lo scorso autunno è stato avviato il progetto "SOSmamma" in collaborazione con AISM, che ha visto la formazione da parte dei neurologi del Centro di Tor Vergata di diverse figure professionali tra cui ostetriche, psicologhe e terapisti occupazionali che si stanno attualmente occupando del *counseling* delle pazienti che hanno voluto aderire a questo progetto pilota, affiancandole nel puerperio attraverso

STAY TUNED

AGGIORNAMENTI SULLA TERAPIA DELLA
SCLEROSI MULTIPLA A PORTATA DI CLICK



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



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

Medipney
COMMUNICATION

so visite domiciliari periodiche. Il *team* di ginecologi ed ostetriche della UOC di Ostetricia del Policlinico Casilino diretta dal Prof. Valensise segue in parallelo il percorso di maternità delle donne con SM che ne fanno richiesta in un ambulatorio loro dedicato con modalità di accesso facilitato.

Fino ad oggi oltre 80 donne sono entrate nel percorso e hanno aderito al piano di monitoraggio proposto, con visite programmate nella fase del pre-concepimento per il *counseling* relativo alla gestione della terapia in vista della gravidanza; nel terzo trime-

stre di gravidanza (per valutare, nonché rassicurare, le pazienti su tematiche riguardanti il tipo di parto, la parto-analgesia e l'immediato *post-partum*) e nel primo trimestre *post-partum* per una stadiazione clinica e radiologica della malattia di ausilio nelle decisioni inerenti l'allattamento e l'eventuale ripresa della DMT. Durante la gravidanza viene inoltre garantita una tempestiva presa in carico delle urgenze. Tutte le attività del progetto ruotano intorno ai bisogni della paziente.

Standardizzare un percorso dedicato alla gravidanza ha lo sco-

po di tutelare la sicurezza della madre e del nascituro. Il progetto **SMamma** prevede inoltre l'organizzazione di incontri formativi e tavole rotonde con diffusione di materiale educativo per rispondere all'esigenza di informazione sempre crescente riguardo la gravidanza in corso di SM. Il progetto **SMamma** del Centro SM del PTV è stato giudicato rilevante come percorso di cura orientato al genere femminile da Onda, l'Osservatorio nazionale sulla salute della donna e di genere, e ha vinto il Concorso **Best Practice Bollini Rosa** per la Sclerosi Multipla 2018 ■

Leggi il QR Code
dal tuo dispositivo
per visualizzare
l'intervista al
Dott.ssa Gerola Marfia



La comunicazione della diagnosi di sclerosi multipla nel paradigma centrato sulla persona: informazione, verità e congruenza

Francesco Teatini

Divisione di Neurologia – Stroke Unit, Ospedale Generale di Bolzano

Premessa

Nel corso della mia pratica medica gli stimoli maggiori alla crescita professionale sono arrivati dai tentativi di pormi in maniera sempre più efficace all'ascolto delle persone.

Persone ammalate, i loro familiari oppure colleghi di lavoro. Quando pensamente constatavo che, nonostante tutti gli sforzi possibili, ascolto e comunicazione risultavano essere stati poco o per nulla efficaci, provavo sempre molta frustrazione. Tristemente, piccoli segnali o franche rivelazioni mi palesavano, come alcune persone non erano riuscite a trovare spazi e modi per rendermi partecipe dei loro timori o addirittura, parlarli di alcuni sintomi.

Queste sono state sicuramente le situazioni che in modo più esemplificativo mi hanno spinto a riflettere in maniera critica sul modo di comunicare e a cercare strumenti e tecniche che mi permettessero di risultare sempre più efficace in questa pratica. Considerandola elemento cardine nella relazione di aiuto, dopo aver parte-

cipato ad alcuni corsi, decisi di iscrivermi alla scuola di Specializzazione in Psicoterapia dell'“Istituto dell'Approccio Centrato Sulla Persona”.

Il suo fondatore Carl R. Rogers, psicoterapeuta americano, tra gli anni '40 e '70, esponente della corrente umanistico-esistenziale detta “Terza Forza” sviluppò una metodologia d'aiuto basata su 3 concetti base e molto “semplici” che risultarono in seguito essere *l'humus* comune allo schiudersi dei boccioli della crescita personale. Volutamente abbandonò il termine di paziente per sottolineare l'assoluta parità tra “cliente” e agevolatore. Egli partiva dal presupposto che ogni individuo possiede la capacità di auto-comprendersi, migliorare e trovare soluzioni adeguate alle proprie difficoltà. L'idea principale di questo approccio considera positivamente le persone, le quali anche se in difficoltà, non sono prive di risorse, ma portatrici di un enorme potenziale di crescita e cambiamento, un'energia vitale che Rogers chiamò “tendenza attualizzante”. Questo potenziale va sostenu-

to, accolto positivamente e attraverso il contatto empatico, nutrito e valorizzato, facilitando così “l'autorealizzazione” della persona.

Comunicare dunque, è uno strumento prezioso per il clinico, la chiave che ci permette di entrare profondamente in contatto col “paziente” e con le persone in generale.

In queste poche righe vorrei condividere alcune riflessioni che sono emerse dall'analisi del mio operare nella relazione tra “paziente” e medico, nell'ambito dell'attività nel Centro Sclerosi Multipla di Bolzano, nel quale sono impegnato dal 1996, e soffermarmi con particolare riguardo a quel momento delicato, che è la consegna della diagnosi.

L'ambito sociologico

Nell'ultimo secolo, e in particolare negli ultimi decenni, grandi cambiamenti sociali hanno modificato il contesto nel quale si svolge l'incontro tra medico e “paziente” (o cliente o utente, a seconda dei diversi approcci). In questa sede, continuerei a parlare

di “paziente” mettendo le virgolette, sottintendendo il più idoneo termine di “persona”, questo a sottolineare come ancora oggi sia di largo uso questa dizione. Paziente indica sì la persona che soffre, ma contestualmente ne sottolinea la posizione di umana fragilità e di difficoltà rispetto al suo stato più prezioso, quello della buona salute, con la conseguente subordinazione al sapere medico.

L'uso delle virgolette mi permette ancora di offrire un monito e un promemoria, volto a sottolineare la necessità di distacco dal precedente paradigma del rapporto “medico-paziente paternalistico”, per restituire dignità, quanto meno paritaria, alla persona malata, al rispetto dell'umanità che si espone al bisogno e alla richiesta di aiuto, in una relazione che vuole essere centrata sulla “persona”.

La divulgazione medica, promossa dai *mass media*, ha informato, più o meno correttamente, un numero crescente di persone; lo sviluppo tecnologico degli strumenti di indagine e il progresso della medicina scientifica hanno modificato le modalità di formulazione delle diagnosi e delle terapie; i processi di aziendalizzazione hanno aumentato il controllo esercitato sulle risorse utilizzate nei processi di cura. Processi, che accolti nei loro lati favorevoli, hanno migliorato sensibilmente “l'operare nella salute”. Tuttavia, riguardo a questo nuovo contesto sociale, solo recentemente ci si sta interrogando profondamente e non solo formalmente, sull'evoluzione della relazione “medico-paziente”. In modo retorico possiamo chiederci: i processi mediatici di comunicazione scientifica, insieme ai profondi cambiamenti dello scenario sociale ai quali si è fatto riferimento, hanno modificato la comunicazione tra medico e paziente? È cambiato il modo in cui

questi due “attori” immaginano la loro interazione? Quali forme assume oggi questo tipo di comunicazione?

Si tratta di un oggetto di ricerca interessante da diversi punti di vista disciplinari: psicologico, sociologico, antropologico, medico e anche dal punto di vista della comunicazione scientifica.

La comunicazione “medico-paziente”, infatti, assume anche valenze scientifiche, non solo perché si svolge nei luoghi della prassi scientifica (quella medica), ma anche perché presuppone un passaggio di conoscenze scientifiche dal medico al malato, e aggiungerei, sempre più spesso, anche viceversa. Questo passaggio di conoscenze implica tutte le problematiche poste dallo scambio tra esperti e non esperti, meglio sarebbe dire “meno esperti”, poiché il “paziente” di oggi è molto informato e gode del privilegio di avere accesso via internet a banche dati estremamente precise.

Tuttavia, le relazioni d'aiuto e in particolare la relazione “medico-paziente”, hanno delle particolarità che rendono unica questa tipologia di comunicazione. È l'ambito in cui la comunicazione affronta temi emotivamente profondi, è l'ambito in cui si sviluppa la paura della morte o dell'integrità fisica. La situazione che affronta più da vicino le tematiche legate alla possibilità di giungere a conoscenza della perdita o meno del bene più prezioso: la vita o, come nella sclerosi multipla, il progetto di vita e l'integrità psico-fisica.

Con la libera circolazione dell'informazione nel “paziente”, responsabilmente, si sono accresciuti il desiderio e la volontà di prendere parte al processo decisionale riguardo alla propria salute. Sofferenza, morte, eutanasia sono diventate parole quanto meno culturalmente più accettabili e con

le quali si è chiamati a confrontarsi, a discutere. Non sorprende, a questo punto, che uno dei precisi doveri professionali nella pratica medica sia diventato oltre a quello di fornire cure, anche quello di informare il “paziente”. Il senso del “dovere” ha superato i limiti dell'etica fino ad assumerne competenza legale, nei diritti del malato. Il “paziente” come responsabile di se stesso deve essere informato con veridicità riguardo alla sua condizione di salute e ragionevolmente discutere della prognosi e della terapia.

Molti studi dimostrano che nella sclerosi multipla l'insorgenza della malattia avviene più frequentemente tra i 20 e i 40 anni, dove il paziente si trova proiettato a realizzare i propri progetti esistenziali, e improvvisamente viene a trovarsi ad affrontare una situazione di estrema precarietà, a dover iniziare un processo di adattamento emotivo complesso e continuamente ridefinibile. Il processo di adattamento viene definito semplicisticamente “accettazione della malattia”.

In realtà il “paziente” si trova a dover affrontare il “tradimento del corpo”, stati di ansia e paura sono legati all'alterazione o alla perdita di funzioni motorie, sensoriali e cognitive, alla restrizione dell'autonomia, al venir meno della possibilità che il corpo non possa più essere compagno fedele e una fonte di successi e gratificazioni. Prevalgono i vissuti di ansia per il futuro, che spesso si condensano nella paura della sedia a rotelle, simbolo di perdita di indipendenza ma anche anticipazione di sentimenti di vergogna e umiliazione.

Successivamente più frequenti sono i temi relativi alla perdita del lavoro, al timore per il futuro della propria vita matrimoniale, alla crisi dell'autostima nel momento in cui la disabilità diventa visibile. Vissuti di ansia

e dolore, l'intensificarsi di conflitti su dipendenza/indipendenza accompagnano in seguito la sensazione di un corpo sempre più fuori controllo e inaffidabile per le cadute, l'impossibilità a guidare, i problemi di incontinenza e le crescenti limitazioni.

Rabbia, risentimento, critica e rivendicazione sono emozioni e sentimenti spesso presenti durante le visite mediche. Il paziente, depresso, tende a percepire come più grave la propria disabilità rispetto alla valutazione del clinico (Smith, 2000). L'ambito della vita sociale e lavorativa diviene il luogo dove il malato deve rielaborare le proprie aspettative e i propri progetti di vita. Talvolta il drastico ridimensionamento delle proprie prestazioni porta il malato ad isolarsi affettivamente, ridurre il proprio repertorio comportamentale, sviluppare vissuti autosvalutativi. In questo contesto, la promozione di strategie di *coping* adattive e funzionali passa attraverso un percorso di riabilitazione globale, che coinvolge gli ambiti fisico, psicologico, sociale, aiutando il paziente a tollerare la gravità dell'evento malattia, a prevenire evoluzioni in patologie psichiatriche come la depressione, a mantenere aperti spazi di desiderio e progettualità verso il futuro.

A ciò si aggiunga la minaccia di nuove ricadute. Tutto impatta fortemente la qualità della vita e ostacola lo sviluppo di un armonico progetto di vita, tanto nell'uomo che nella donna, quest'ultima gravata dall'angoscia per la pianificazione di gravidanza e maternità, di riuscire a seguire l'istinto a offrire un'adeguata *performance* di accudimento alla prole.

Informazioni e verità

Nel consegnare una diagnosi di una malattia grave, tra queste la sclerosi multipla, dare informazioni è soltan-

to una delle componenti. Le informazioni riflettono le transitorie verità scientifiche, che con atto di fede sono accolte, come miglior compromesso tra noto e non noto, tra conoscenza e ignoranza.

Nessuna conoscenza è mai astratta dal contesto nel quale è stata prodotta. Ciò nonostante, in medicina c'è una dimensione oggettiva di verità, che può essere espressa attraverso le informazioni. La natura delle informazioni riguarda il probabile decorso di una malattia, le possibilità di trattamento, gli effetti collaterali e soprattutto la prognosi. Sono tutti elementi oggettivi del dire la "verità medica".

Comunque, esistono almeno altre due dimensioni di verità in medicina, ugualmente importanti: la dimensione soggettiva, data dai vissuti di malattia, sia da parte del medico che da parte del paziente, e quella sociale, che varia in accordo con lo scenario storico, culturale e religioso del paziente e del medico.

Tutte queste differenti dimensioni possono trovare espressione nel processo di comunicazione.

In questo scenario di familiare incontro di valori e senso di sicurezza, dato dal senso etico, la verità si sviluppa in un contesto inter-relazionale.

L'informazione diventa verità soltanto nel contesto della comunicazione, che è anche condivisione di significati. Quindi, nella comunicazione si sviluppa quel processo in cui i significati sono scambiati tra gli individui attraverso un sistema comune di simboli, come la lingua, i gesti ed i segni. La comunicazione è un processo bidirezionale. Implica delle informazioni, va oltre le informazioni, non è solo verbale, ma scorre in un linguaggio universale di segni e gesti.

Il linguaggio riguarda le parole, i loro significati e i contenuti dell'immagi-

nario. La lingua è il maggiore ostacolo alla comunicazione, finché riferisce non solo alla proprietà linguistica di un certo gruppo di persone, ma anche al significato che le persone diverse attribuiscono alle stesse parole.

Comunicazione e narrazione

La medicina è basata sulla narrazione dei vissuti di malattia e personali del paziente, ma anche sulle esperienze e quindi nel contesto narrativo personale del medico. La narrazione della malattia è un puntello per la pratica medica: le storie che i pazienti raccontano sono il primo atto del rapporto "paziente-medico" e in verità nel fluire lo plasmano.

Le narrazioni dei pazienti tentano di descrivere l'esperienza di vita oggettiva/soggettiva che incontra un elemento di disturbo dall'omeostasi fisica. Si inseriscono e seguono i modelli culturali e si intersecano nell'interazione con il medico, avviando una narrazione a due. Poiché, d'altra parte, i medici hanno loro stessi la loro storia da narrare, lavorano e appartengono a contesti multipli, di cultura generale e di cultura medica. I medici non possono parlare di una conoscenza medica universale e assoluta, ma di quella naturale in relazione alla loro esperienza personale.

In questi casi ho riscoperto il bisogno di rispettare lo svolgersi dell'evento del manifestarsi della verità, nell'atto stesso di dire la verità. Atto che non coincide necessariamente con l'usare delle parole, né quali parole.

Nel constatare che non necessariamente la verità coincide con il fornire informazioni, ma paradossalmente, può essere accolta e rivelarsi, indipendentemente da esse. In quest'atto si svolgono elementi che mostrano il senso narrativo dello svilupparsi del dire la verità.

In quest'atto, riconosciuti con onestà i propri personali limiti, taumaturgici e personali, si svela il senso del "qui e ora", del farsi accompagnatori nel percorso di conoscenza della malattia prima, ma anche del senso di vivere e opporsi a questa.

Nella ricerca della migliore condizione raggiungibile nel nuovo stato di cose. Le emozioni di paura, disperazione, frustrazione, raggiungono la dignità del solo esistere, di fronte alle quali si può solamente stare. Scoprire che, anche il solo esserci fisicamente, in quei momenti si realizza un "flusso comunicativo", svincolato da gesti, parole, sguardi.

Il gesto, o meglio l'atto più significativo che in queste situazioni mi è parso di cogliere, è stato un reciproco sospiro. La tensione accumulata nella fatica di trovare un codice comune per scambiarsi rispettosamente informazioni e emozioni, pare perdersi in quel sospiro, per lasciare spazio ad un impalpabile flusso comunicativo. In momenti diversi e in relazioni diverse si realizza il reciproco scambio di esperienze, determinando inevitabilmente un accrescimento reciproco. Se esso sia stato funzionale o disfunzionale, sarà doveroso momento di autoriflessione. Non si tratta più di un problema deontologico, di un medi-

co buono che chiacchiera con il malato. È un problema costitutivo della sua professionalità. Il medico deve essere consapevole delle dinamiche, dei meccanismi che s'instaurano nel momento in cui egli parla con il malato. Egli "parla" con la parola, con il camice, con l'attenzione concentrata o con la disattenzione, con il fermarsi seriamente a parlare. Una serie di cose che diventano fondamentali e che si evidenziano per esempio negli ospedali con il fatto che, siccome di solito questo non avviene, l'infermiere diventa il mediatore culturale.

Conclusione

Il volgersi di queste riflessioni mi ha portato quindi a focalizzare e scoprire un modo di stare nella relazione "paziente-medico" in cui la narrazione si presenta come un modo di parlare e un modo di proporsi che, visitati all'interno dell'agire professionale del medico e della sua conformazione all'epistemologia biomedica, lo dispongono ad una comunicazione (interazione, narrazione, simbolizzazione) che co-produce, con il paziente, un significato appropriato al suo vissuto. Ma soprattutto non un significato qualunque tra i tanti possibili, ma di unicità in quella relazione.

Occorre che sia presente nella relazio-

ne anche un sentimento di valore, e cioè quel comune sentire tra medico e "paziente" a cui ambedue danno valore. Ed è proprio in ragione del valore che ad esso viene dato, il vissuto si trasforma in sentimento comune, essenza del legame terapeutico, oggi molto divulgato come "alleanza terapeutica".

Ogni individuo può crescere ed evolvere verso una vita piena e in espansione nella misura in cui la realtà biologica, sociale e soprattutto relazionale, non lo costringono ad allontanarsi dalla propria integrità, da una sorta di armonia ed equilibrio dati dal contatto con la sua esperienza organismica, dalla possibilità di vivere, autenticamente e con livelli adeguati di consapevolezza, tutto ciò che momento per momento accade e sente fuori e dentro di sé.

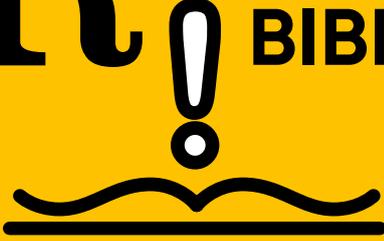
(Rogers, 1983).

Lessere medici si basa già su una buona base comunicativa empatica; apprendere le tre condizioni di Rogers per centrarsi sulle persone può risultare inizialmente facile sul piano teorico, ma meno sul piano emotivo, poiché esercitarsi nell'applicazione del suo modello esige il coraggio del cambiamento... per fortuna in meglio ■

Lettere consigliate

- Buckman R. La comunicazione della diagnosi in caso di malattie gravi. Raffaello Cortina Editore, 2003.
- Masini V. Medicina narrativa, comunicazione empatica ed interazione dinamica nella relazione medico-paziente. Franco Angeli Edizioni, 2005.
- Masullo A. Il Tempo e la Grazia. Donzelli Editore, 1995.
- Minervino A. Fallani S. Parliamo di conversationalismo, intervista a Tullio Seppilli. Tecniche Conversazionali, Anno 9, n.21, 1999.
- Moja EA, Vegni E. La visita medica centrata sul paziente. Raffaello Cortina Editore, 2000.
- Nanetti F. La comunicazione trascurata. L'osservazione del comportamento non verbale. Armando Editore, 1996.
- Rogers CR. La terapia centrata sul Cliente; Edizioni G Martinelli, 1970.
- Rogers CR. Un modo di essere. Giunti Editore, 1983.
- Smith ER, Mackie DM. Social Psychology. Psychology Press, 2000.
- Surbone A, Zwitter M, eds. Communication with the Cancer Patient: Information and Truth. New York: New York Academy of Sciences; 1997. Annals of the New York Academy of Sciences; Vol. 809.
- Zucconi A. Howell P. La promozione della salute. Un approccio globale per il benessere della persona e della società. La Meridiana Edizioni, 2003.

RASSEGNA BIBLIOGRAFICA



a cura della Redazione

Sotirchos ES, Gonzalez-Caldito N, Dewey BE, Fitzgerald KC, Glaister J, Filippatou A, Ogbuokiri E, Feldman S, Kwakyi O, Risher H, Crainiceanu C, Pham DL, Van Zijl PC, Mowry EM, Reich DS, Prince JL, Calabresi PA, Saidha S.

Effect of disease-modifying therapies on subcortical gray matter atrophy in multiple sclerosis

Pract Neurol. 2019 Jan 5. pii: practneurol-2018-002060. [Epub ahead of print].

- Background** The effects of disease-modifying therapies (DMTs) on region-specific brain atrophy in multiple sclerosis (MS) are unclear.
- Objective** To determine the effects of higher versus lower efficacy DMTs on rates of brain substructure atrophy in MS.
- Methods** A non-randomized, observational cohort of people with MS followed with annual brain magnetic resonance imaging (MRI) was evaluated retrospectively. Whole brain, subcortical gray matter (GM), cortical GM, and cerebral white matter (WM) volume fractions were obtained. DMTs were categorized as higher (DMT-H: natalizumab and rituximab) or lower (DMT-L: interferon-beta and glatiramer acetate) efficacy. Follow-up epochs were analyzed if participants had been on a DMT for 6 months prior to baseline and had at least one follow-up MRI while on DMTs in the same category.
- Results** A total of 86 DMT epochs (DMT-H: n = 32; DMT-L: n = 54) from 78 participants fulfilled the study inclusion criteria. Mean follow-up was 2.4 years. Annualized rates of thalamic (-0.15% vs -0.81%; p = 0.001) and putaminal (-0.27% vs -0.73%; p = 0.001) atrophy were slower during DMT-H compared to DMT-L epochs. These results remained significant in multivariate analyses including demographics, clinical characteristics, and T2 lesion volume.
- Conclusions** DMT-H treatment may be associated with slower rates of subcortical GM atrophy, especially of the thalamus and putamen. Thalamic and putaminal volumes are promising imaging biomarkers in MS.

Lo studio della *Johns Hopkins University* è di estremo interesse. È ormai ben dimostrato che la progressiva atrofia della sostanza grigia (GM, *Gray Matter*) è presente anche in fase precoce di malattia e, rispetto alle lesioni della sostanza bianca (WM, *White Matter*), mostra correlazioni con la disabilità nettamente più significative.

Inoltre, l'atrofia della GM sottocorticale, in particolare del talamo, è associata a deficit cognitivi più ancora dell'atrofia corticale o totale della GM. D'altra parte, l'*imaging* "convenzionale" di risonanza magnetica, diffusamente utilizzato per "misurare" l'attività di malattia, ha scarso significato nella valutazione del danno neuro-assonale, considerato il substrato della disabilità permanente nella sclerosi multipla (SM). I ricercatori statunitensi, ipotizzando una diversa efficacia delle diverse terapie modificanti il decorso della

malattia (DMTs, *Disease-Modifying Therapies*) sull'atrofia sottocorticale, in particolare della GM, hanno condotto uno studio osservazionale longitudinale, non randomizzato, su una coorte di 167 pazienti con SM afferenti ad un unico Centro e valutati annualmente con MRI avanzata (Tesla 3, con sequenze FLAIR, DE-TSE e MPRAGE). Sono state confrontate DMTs classificate come a maggiore (DMT-H: natalizumab e rituximab) o minore efficacia (DMT-L: interferone β e glatiramer acetato).

In sintesi, i risultati suggeriscono che una DMT-H è particolarmente efficace nel prevenire l'atrofia della GM sottocorticale, soprattutto a livello di talamo e putamen. Si tratta di dati che richiedono ulteriori conferme, ma che indicano nel volume di specifiche aree sottocorticali potenziali biomarcatori di efficacia del trattamento.

Vigo T, La Rocca C, Faicchia D, Procaccini C, Ruggieri M, Salvetti M, Centonze D, Matarese G, Uccelli A; MSRUN Network.

IFN β enhances mesenchymal stromal (Stem) cells immunomodulatory function through STAT1-3 activation and mTOR-associated promotion of glucose metabolism

Cell Death Dis. 2019 Jan 28;10(2):85.

Administration of mesenchymal stem cells (MSC) ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE), a mouse model of multiple sclerosis (MS), at both clinical and neuropathological levels.

The therapeutic properties of MSC in EAE are mainly mediated by the modulation of pathogenic immune response, but other neurotropic effects, including decreased demyelination and axonal loss as well as promotion of tissue repair, play also a role. Properly controlled phase II clinical trials to explore the potential of MSC transplantation as a treatment for MS are underway. Interferon beta (IFN β) is an approved treatment for relapsing-remitting and secondary progressive MS. Here, we explored the possibility that IFN β might influence the therapeutic potential of MSC, in view of possible synergistic effects as add-on therapy. IFN β enhanced the immunomodulatory functions of MSC and induced the expression of secretory leukocyte protease inhibitor (Slpi) and hepatocyte growth factor (Hgf), two soluble mediators involved in immune and regenerative functions of MSC. At molecular level, IFN β induced a rapid and transient phosphorylation of STAT1 and STAT3, the transcription factors responsible for Slpi and Hgf induction. Concomitantly, IFN β dynamically affected the activity of mTOR, a key checkpoint in the control of metabolic pathways. Indeed, the impairment of mTOR activity observed early upon exposure to IFN β , was followed by a long-lasting induction of mTOR signaling, that was associated with an increased glycolytic capacity in MSC. When induced to switch their energetic metabolism towards glycolysis,

MSC showed an improved ability to control T-cell proliferation. These results suggest that modifications of MSC energetic metabolism induced by IFN β may contribute to promote MSC immunomodulatory function and support a role for metabolic pathways in the therapeutic function of MSC. Altogether, these findings support the idea of a combined treatment for MS, in which the immunomodulatory and possibly regenerative activity of MSC could be enhanced by the administration of IFN β .

Un interessante contributo alla comprensione dei meccanismi d'azione dell'interferone β (IFN β) giunge da una ricerca sperimentale italiana multicentrica.

L'MSRUN Network, cui partecipano 10 Centri di eccellenza nazionali per lo studio e la cura della sclerosi multipla (SM), ha indagato sulle poco conosciute interazioni tra IFN β e cellule staminali/stromali mesenchimali (MSC, *Mesenchymal Stromal/Stem Cells*).

Evidenze "pre-cliniche" suggeriscono un potenziale ruolo terapeutico delle MSC, che dimostrano capacità di modulazione dell'immunità sia adattiva che innata, ma anche di protezione/rigenerazione delle cellule neurali. Secondo un complesso protocollo centrato su avanzate tecniche di genetica molecolare, i ricercatori italiani hanno esposto all'IFN β (1500 UI/ml di Rebi[®] 44 per 60 minuti) colture di MSC murine, dimostrando che il farmaco potenzia gli effetti "terapeutici" delle cellule staminali attraverso due meccanismi fondamentali sintetizzati nel titolo dell'articolo, ovvero:

a) rapida induzione di geni immunomodulatori STAT 1-3-dipendenti (STAT, *Signal Transducer and Activator of Transcription*);

b) attivazione "ritardata" delle capacità glicolitiche mTOR-associate delle staminali (mTOR è l'acronimo di *mammalian target of rapamycin* - bersaglio della rapamicina nei mammiferi, una protein-chinasi fondamentale per la crescita/sopravvivenza cellulare).

Di fatto, come ribadito nelle conclusioni dai ricercatori dell'MSRUN Network, si aprono nuove prospettive terapeutiche per l'IFN β , ipotizzandone un'associazione con le MSC (*add-on therapy*), con potenziamento sinergico non soltanto degli effetti immunomodulatori ma anche di quelli neuroregenerativi.

Da segnalare, a tal proposito, gli studi clinici di fase I sulle MSC nella SM avviati anche in Italia (www.aism.it/2018_ricerca_staminali) e le evidenze sperimentali (Kim MJ, *et al. Effective combination of methylprednisolone and interferon beta-secreting mesenchymal stem cells in a model of multiple sclerosis. J Neuroimmunol. 2018;314:81-88*) sulla superiore efficacia delle MSC "ingegnerizzate" a produrre IFN β (*versus MSC wild-type*) nel controllo dell'encefalite autoimmune sperimentale (EAE, *Experimental Autoimmune Encephalitis*).



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

Rebinfo 
Dal 2004 sempre con te



Numero Verde
800-44.44.22

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

Materiale destinato agli Operatori Sanitari - IT/NOINI/0318/0007 - 13/03/2018

MERCK

NUOVI ORIZZONTI NELLA SCLEROSI MULTIPLA: ARRIVA IN ITALIA CLADRIBINA COMPRESSE

DOPO UN LUNGO PERCORSO DI SVILUPPO MERCK, AZIENDA LEADER IN AMBITO SCIENTIFICO E TECNOLOGICO, HA ANNUNCIATO AD APRILE 2019 CHE CLADRIBINA COMPRESSE (MAVENCLAD®) È STATA AMMESSA ALLA RIMBORSABILITÀ IN ITALIA DALL'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA) PER IL TRATTAMENTO DELLA SCLEROSI MULTIPLA RECIDIVANTE (SMR) AD ELEVATA ATTIVITÀ; si tratta del primo trattamento per la SMR che permette di raggiungere fino a 4 anni di controllo della malattia, a fronte di un massimo di 20 giorni di trattamento orale somministrato nell'arco dei primi 2 anni^{1,4}.

“Dopo un lungo viaggio durato oltre 10 anni, anche i pazienti avranno finalmente a disposizione una nuova opzione terapeutica, che rappresenta il primo trattamento orale per la forma recidivante di sclerosi multipla ad elevata attività e che, grazie al suo particolare meccanismo d'azione, consente una somministrazione per massimo 10 giorni all'anno in un arco temporale di 2 anni e con i 2 anni successivi liberi da trattamento”, ha dichiarato il Prof. Giancarlo Comi, Professore Ordinario di Neurologia Università Vita-Salute San Raffaele di Milano, Direttore Istituto di Neurologia Sperimentale Ospedale San Raffaele (Milano) e membro dello Steering Committee internazionale.

“Lo sviluppo di questo trattamento ha potuto contare su un notevole contributo da parte della ricerca italiana che, nell'ambito della neurologia, costituisce un'eccellenza a livello mondiale.” Cladribina com-

presse ha dimostrato un'efficacia clinica sostenuta nel tempo fino a 4 anni secondo gli indicatori chiave dell'attività di malattia, che includono il tasso annualizzato di recidive (ARR), la progressione della disabilità e l'attività alla risonanza magnetica (RMN)^{4,5}.

“L'approvazione di Cladribina compresse – ha dichiarato il Prof. Diego Centonze, Professore Ordinario di Neurologia, Università di Roma Tor Vergata e Responsabile della U.O.C. di Neurologia dell'IRCCS Neuromed, Pozzilli (Isernia) – si basa su studi che hanno coinvolto nei programmi di sperimentazione clinica più di 2.000 pazienti. Si tratta di numeri importanti che consentono di avere un profilo di sicurezza ben definito e rappresentano sicuramente un valore aggiunto di questo trattamento”.

Questi i risultati più significativi a due anni nei pazienti trattati con

Cladribina compresse 3,5 mg/kg nello studio CLARITY:

- 4 pazienti su 5 rimangono liberi da ricadute
- 9 pazienti su 10 rimangono liberi da progressione di disabilità
- Quasi la metà dei pazienti non ha evidenza di attività di malattia

Il programma di sviluppo del farmaco ha incluso tre studi clinici di fase III controllati con placebo CLARITY (studio pilota di efficacia)^{2,3}, CLARITY EXTENSION^{4,5} e ORACLE MS⁶, uno studio di fase II (ONWARD)⁷, nonché dati di *follow-up* a lungo termine del Registro prospettico di 8 anni, PREMIERE⁸. I risultati di efficacia e sicurezza di questi studi hanno consentito di formulare una definizione completa del profilo rischio/beneficio di Cladribina compresse.

I pazienti con SMR altamente attiva in trattamento con Cladribina compresse non devono assumere il farmaco in modo continuativo: “Cladribina compresse va somministrata 10 giorni il primo anno e 10 giorni il secondo anno – ha commentato il Prof. Francesco Patti, Professore Associato di Neurologia dell'Università di Catania e Responsabile del Centro SM Policlinico G. Rodolico di Catania – questo può facilitare l'aderenza alla terapia del paziente, con conseguente riduzione dei rischi di progressione

della disabilità e di recidive. A questa modalità di somministrazione particolarmente comoda, si aggiunge un minore *burden* di monitoraggio per questa terapia: sono necessarie, cioè, meno visite mediche e meno esami clinici, con indubbi vantaggi sia per il paziente che per il Centro SM che lo ha in carico”.

La SM è una patologia associata ad un enorme peso, economico e clinico, che ricade sui pazienti, i *caregivers* e anche sul Sistema Sanitario Nazionale ed è ovviamente più evidente nei pazienti con malattia altamente attiva.

“Avere a disposizione terapie efficaci è un elemento fondamentale da prendere in considerazione nella scelta del trattamento per i pazienti, a cui deve aggiungersi un profilo di sicurezza ben definito – ha dichiarato la Prof.ssa Maria Trojano, Professore Ordinario di Neurologia Università degli Studi Bari, Direttore della Clinica Neurologica del Policlinico di Bari. La SM ha un forte impatto sulla salute e sulla qualità di vita del paziente: 1 su 2 smette di lavorare a causa della sclerosi multipla, l’aspettativa di vita si riduce in media di 10 anni, per non parlare degli alti costi colle-

gati alla progressione della disabilità e alle recidive. Cladribina compresse, consentendo somministrazioni e monitoraggi meno frequenti, può consentire al paziente di gestire al meglio la propria quotidianità ottenendo una migliore qualità di vita”.

Nei pazienti con elevata attività di malattia, le analisi dello studio CLARITY^{2,3,9} hanno dimostrato che – rispetto al placebo – Cladribina ha ridotto il tasso annualizzato di recidive del 67% e il rischio di progressione a 6 mesi, confermata all’EDSS (*Expanded Disability Status Scale*), dell’82%. Come dimostrato nello studio CLARITY EXTENSION, negli anni 3 e 4 non è stato necessario alcun ulteriore trattamento con Cladribina⁵.

Il lancio di Cladribina compresse arriva al termine di un lavoro ventennale condotto da Merck nel campo della lotta alla sclerosi multipla. “Il riconoscimento della rimborsabilità a Cladribina compresse è un premio al nostro impegno ed alla nostra fiducia nel valore terapeutico

di questo farmaco – ha concluso a margine della conferenza stampa di presentazione di Cladribina il Dottor Antonio Messina, a capo del *business* farmaceutico di Merck in Italia – ma la presenza più che ventennale di Merck nella SM non si limita all’offerta di soluzioni terapeutiche all’avanguardia. Da sempre promuoviamo iniziative e progetti volti a fare una reale differenza nella vita dei pazienti e delle persone che li assistono”.

Proprio in quest’ottica, Merck ha presentato anche ADVEVA[®], il programma rivolto al paziente in trattamento con Cladribina compresse, sviluppato per supportarlo nella gestione del trattamento prescritto dallo specialista e per fornire ulteriori informazioni per vivere al meglio nonostante la SM. ADVEVA[®] è programma multicanale composto da sito internet (con informazioni video e audio), APP (con promemoria di trattamento e appuntamenti, informazioni personalizzate per supportare i pazienti nel loro percorso di terapia) e, infine, da un *team* composto da infermieri qualificati, disponibile 6 giorni su 7 dalle 8 alle 20 al numero verde 800102204.

Il 2019 si sta rivelando un anno importante per Merck nell’area della SM. Non solo la rimborsabilità di Cladribina compresse in Italia; a marzo, nel giro di cinque giorni, Cladribina compresse è stata approvata prima in Svizzera e, successivamente, negli Stati Uniti. In particolare l’approvazione da parte dell’FDA è risultata di grande rilevanza per Merck: sono infatti circa 1 milione le persone affette da questa patologia negli Stati Uniti. Il farmaco è ora disponibile in 53 Paesi.

- 1 MAVENCLAD[®] Summary of Product Characteristics February 2019.
- 2 Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al; CLARITY Study Group. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362(5):416-26.
- 3 Giovannoni G, Cook S, Rammohan K, et al; CLARITY study group. Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: a post-hoc and subgroup analysis. *Lancet Neurol*. 2011;10(4):329-37.
- 4 EU Clinical Trials Register. A Phase IIIb, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Parallel Group, Extension Trial to Evaluate the Safety and Tolerability of Oral Cladribine in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Who Have Completed Trial 25643 (CLARITY). Available at <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-000381-20/results>. Last accessed March 2019
- 5 Giovannoni G, Sorensen P, Cook S, et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the randomized extension trial of the CLARITY

TY study. *Mult Scler*. 2018;24(12):1594-1604.

- 6 Leist T, Comi G, Cree B, et al; oral cladribine for early MS (ORACLE MS) Study Group. Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Neurol*. 2014;13(3):257-67.
- 7 EU Clinical Trials Register. A phase II, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, safety, tolerability and efficacy study of add-on Cladribine tablet therapy with Rebif New Formulation in Multiple Sclerosis Subjects with Active Disease. Available at <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-003366-33/results>. Last accessed March 2019
- 8 Cook S, Leist T, Comi G, et al. Safety of cladribine tablets in the treatment of patients with multiple sclerosis: an integrated analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;29:157-167.
- 9 Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, et al. Efficacy of cladribine tablets in high disease activity subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis: a post hoc analysis of the CLARITY study. *Mult Scler*. 2019;25(6):819-827.

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MAVENCLAD® 10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 10 mg di cladribina.

Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa contiene 64 mg di sorbitolo.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa.

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

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

Per informazioni dettagliate, vedere le Tabelle 1 e 2 riportate di seguito.

Dopo il completamento dei 2 cicli di trattamento, negli anni 3 e 4 non è necessario un ulteriore trattamento con cladribina (vedere paragrafo 5.1).

Una ripresa della terapia dopo l'anno 4 non è stata studiata.

Tabella 1

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

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

4.1.1 Criteri per l'inizio e la prosecuzione della terapia

La conta linfocitaria deve essere

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

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

4.1.2 Distribuzione della dose

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

Tabella 2

MAVENCLAD compresse da 10 mg per giorno della settimana

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

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

4.1.3 Uso concomitante di altri medicinali orali

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

4.1.4 Popolazioni particolari

Disfunzione renale

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

Disfunzione epatica

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

Anziani

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Monitoraggio ematologico

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

La conta linfocitaria deve essere determinata

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

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

Infezioni

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

effettuata una risonanza magnetica per immagini (RMI) basale (in genere entro 3 mesi).

Neoplasie maligne

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

Contracezione

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

Trasfusioni di sangue

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

Passaggio al e dal trattamento con cladribina

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

Disfunzione epatica

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

Intolleranza al fruttosio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

Medicinali immunosoppressivi

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

Altri medicinali modificanti la malattia

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

Medicinali ematotossici

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

Vaccini vivi o vivi attenuati

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

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

Inibitori potenti delle molecole di trasporto ENT1, CNT3 e BCRP

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

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

Induttori potenti dei trasportatori BCRP e P-gp

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

Contraccettivi ormonali

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Contracezione negli uomini e nelle donne

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

Gravidanza

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

Allattamento

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

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

Elenco delle reazioni avverse

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

Molto comune (≥ 1/10)

Comune (≥ 1/100, < 1/10)

Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)

Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)

Molto raro (< 1/10.000)

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

Infezioni ed infestazioni

Comune: Herpes orale, Herpes zoster dermatomero.

Molto raro: Tubercolosi (vedere paragrafo 4.4).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto comune: linfopenia.

Comune: riduzione della conta dei neutrofili.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: eruzione cutanea, alopecia.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Linfopenia

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

Neoplasie maligne

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

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

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

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori selettivi, codice ATC: L04AA40

Meccanismo d'azione

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

Effetti farmacodinamici

È stato dimostrato che la cladribina esercita un effetto a lungo termine attraverso l'azione su un target preferenziale rappresentato dai linfociti e dai

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

Efficacia e sicurezza clinica

SM recidivante-remittente

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

Tabella 3

Esiti clinici nello studio CLARITY (96 settimane)

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

* p < 0,001 in confronto al placebo

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

Efficacia nei pazienti con elevata attività di malattia

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

Questi includevano

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

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

SM secondaria progressiva con recidive

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

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La cladribina è un profarmaco che deve essere fosforilato in sede intracellulare per diventare biologicamente attivo. La farmacocinetica della cladribina è

stata studiata dopo somministrazione orale ed endovenosa in pazienti con SM e pazienti con patologie maligne, e in sistemi *in vitro*.

Assorbimento

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

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

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

Eliminazione

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

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

Dipendenza da dose e tempo

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

Popolazioni particolari

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

Disfunzione renale

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

Disfunzione epatica

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

Interazioni farmacocinetiche

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Mutagenicità

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

Cancerogenicità

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

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

La cladribina è stata valutata anche in uno studio di 1 anno nella scimmia per via sottocutanea. In questo studio non è stato osservato alcun aumento dell'incidenza di malattie linfoproliferative e non sono stati riscontrati tumori.

Benché la cladribina possa avere un potenziale genotossico, i dati a lungo termine nel topo e nella scimmia non hanno fornito alcuna evidenza di un aumento rilevante del rischio cancerogeno nell'uomo.

Tossicità della riproduzione

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Idrossipropilbetadex (2-idrossipropil- β -ciclodestrina)

Sorbitolo

Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in poliammide orientata (OPA)/alluminio (Al)/polivinil cloruro (PVC) - con alluminio (Al) sigillato in un astuccio di cartone e fissato a una scatola esterna a prova di bambino. Confezioni da 1, 4, 5, 6, 7 o 8 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Europe BV.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Paesi Bassi

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1212/001 EU/1/17/1212/002

EU/1/17/1212/003 EU/1/17/1212/004

EU/1/17/1212/005 EU/1/17/1212/006

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 agosto 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

07/2018

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

MAVENCLAD 10 mg

Classe A RNRL - PT - PHT

1 compressa - Prezzo al pubblico € 3.508,75

4 compresse - Prezzo al pubblico € 14.035,00

6 compresse - Prezzo al pubblico € 21.052,50



Numero Verde
800-44.44.22

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

Materiale destinato agli Operatori Sanitari - IT/NOINI/0318/0007 - 23/03/2018



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



Basso carico

di monitoraggio

per il paziente e per il neurologo

Schema di somministrazione e monitoraggio¹

	PRIMA DEL TRATTAMENTO	MESE 1	MESE 2	MESE 3	MESE 4	MESE 5	MESE 6	MESE 7	MESE 8	MESE 9	MESE 10	MESE 11	MESE 12
ANNO 1	 HbE	 CONTA LINFOCITARIA	 AL MASSIMO 3 GIORNI DI TRATTAMENTO	 AL MASSIMO 3 GIORNI DI TRATTAMENTO				 CONTA LINFOCITARIA					
ANNO 2		 CONTA LINFOCITARIA	 AL MASSIMO 3 GIORNI DI TRATTAMENTO	 AL MASSIMO 3 GIORNI DI TRATTAMENTO				 CONTA LINFOCITARIA					
ANNO 3	DOPO IL COMPLETAMENTO DEI 2 CICLI DI TRATTAMENTO, NEGLI ANNI 3 E 4 NON È NECESSARIO ULTERIORE TRATTAMENTO CON MAVENCLAD ¹												
ANNO 4													

Esempio illustrativo basato sul peso medio dei pazienti nello studio CLARITY (57 kg)

1. MAVENCLAD® Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

Codice IT/CLA.0319/0017 - Depositato presso AIFA in data 15/04/2019

MAVENCLAD 10 mg

Classe A RNRL - PT - PHT

1 compressa - Prezzo al pubblico € 3.508,75

4 compresse - Prezzo al pubblico € 14.035,00

6 compresse - Prezzo al pubblico € 21.052,50

