

S m I L E

Sclerosi Multipla
Informazione Letteratura Evidenze

TRIMESTRALE DI
INFORMAZIONE SULLA
SCLEROSI MULTIPLA

ANNO 2
SUPPLEMENTO
N. 3 - 2018

Il concetto di appropriatezza terapeutica nel nuovo scenario farmacologico per la sclerosi multipla

Cristina Zuliani

54

La sclerosi multipla tra il vecchio e il nuovo

Gaetano Vitello

62

La glicoproteina oligodendrocitaria associata alla mielina e sindromi demielinizzanti acute

Vita Drenzo

65

 *intervista a...* dott. Michele Ragno

68

Infarto miocardico e sclerosi multipla

Maurizio Maddestra

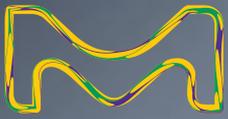
72

NEWS DAI **CONGRESSI** - ECTRIMS 2018

Nuovi dati di efficacia e di *safety* di Cladribina

a cura della Redazione

74



Numero Verde
800-44.44.22

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



Materiali destinati agli Operatori Sanitari - IT/NOVIM/0318/0007 - 23/03/2018



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

MERCK

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

LITOGRAFTODI s.r.l.

Finito di stampare nel mese di ottobre 2018

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.

In collaborazione con



Indice

Il concetto di appropriatezza
terapeutica nel nuovo scenario
farmacologico per la sclerosi multipla

Cristina Zuliani

54

La sclerosi multipla tra il vecchio e il nuovo

Gaetano Vitello

62

La glicoproteina oligodendrocitaria associata
alla mielina e sindromi demielinizzanti acute

Vita Drenzo

65

iL *intervista a...* dott. Michele Ragno

68

Infarto miocardico e sclerosi multipla

Maurizio Maddestra

72

NEWS DAI CONGRESSI - ECTRIMS 2018

Nuovi dati di efficacia e di *safety* di Cladribina

a cura della Redazione

74

L'app per rimanere sempre aggiornato...



...sulla terapia della Sclerosi Multipla!



MediMay
COMMUNICATION

Il concetto di appropriatezza terapeutica nel nuovo scenario farmacologico per la sclerosi multipla

Cristina Zuliani

Centro Sclerosi Multipla UOC Neurologia Milano (VE)

Il concetto appropriatezza terapeutica

Le prime definizioni di appropriatezza terapeutica risalgono agli anni Settanta, ed esprimono: “il grado in cui le conoscenze e le tecniche disponibili sono usate bene o male, nel trattamento delle malattie e nel raggiungimento della salute”, in una visione focalizzata unicamente all'atto medico ed all'obiettivo ultimo della cura.

Tale concetto si è poi arricchito nel tempo inserendo la valutazione del rapporto rischio/benefico di un intervento sanitario, che l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) considera appropriato se: “il beneficio atteso in termini di salute è superiore ai possibili effetti negativi previsti, con un margine sufficiente a giustificarne la scelta”.

Queste definizioni non tengono però in considerazione il problema dei costi, il cui contenimento è diventato sempre più cogente nell'attuale contesto economico; per tale motivo la variabile “costi” va attualmente considerata parte integrante del concetto di

appropriatezza, congiuntamente agli aspetti organizzativi, tutti elementi cruciali per garantire equità e sostenibilità delle cure.

In una visione moderna, si può affermare che in Sanità il termine appropriatezza definisce la misura in cui una scelta, un intervento diagnostico o terapeutico siano adeguati rispetto alle esigenze del paziente e al contesto sanitario nell'ambito delle risorse disponibili. Entrando più nel dettaglio, si può parlare di appropriatezza clinica, per cui un trattamento può definirsi appropriato se è di provata efficacia, seppure con livelli di evidenza variabili; viene prescritto al “paziente giusto, nel momento giusto e per la giusta durata”; i suoi potenziali effetti sfavorevoli sono accettabili rispetto ai benefici che può determinare. L'appropriatezza professionale deve poi coniugarsi con quella di tipo organizzativo, intesa come utilizzazione della giusta quantità di risorse professionali e logistiche.

Appropriatezza clinica, professionale ed organizzativa si influenzano

reciprocamente, e definiscono la cosiddetta personalizzazione del trattamento, cioè: “applicare l'intervento giusto per il paziente giusto, al momento giusto e per la giusta durata, nel posto giusto, dal professionista giusto ed a costi sostenibili”.

Come applicare il concetto di appropriatezza terapeutica nella sclerosi multipla

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia infiammatoria cronica demielinizzante e neurodegenerativa del Sistema Nervoso Centrale (SNC), a patogenesi autoimmune.

Ad oggi la sua eziologia non è del tutto chiarita, ma l'ipotesi più accreditata è che si tratti di una patologia multifattoriale, risultato dell'interazione fra fattori genetici ed ambientali. Rappresenta la più frequente causa di disabilità neurologica non traumatica nel giovane adulto e viene definita dall'OMS come una delle malattie socialmente più costose.

A livello individuale il decorso del-

le forme *relapsing* di SM (SM-RR) è variabile ed altamente imprevedibile, anche se nel tempo una buona parte dei pazienti entra nella forma secondaria progressiva (SM-SP), caratterizzata da un progressivo accumulo di disabilità.

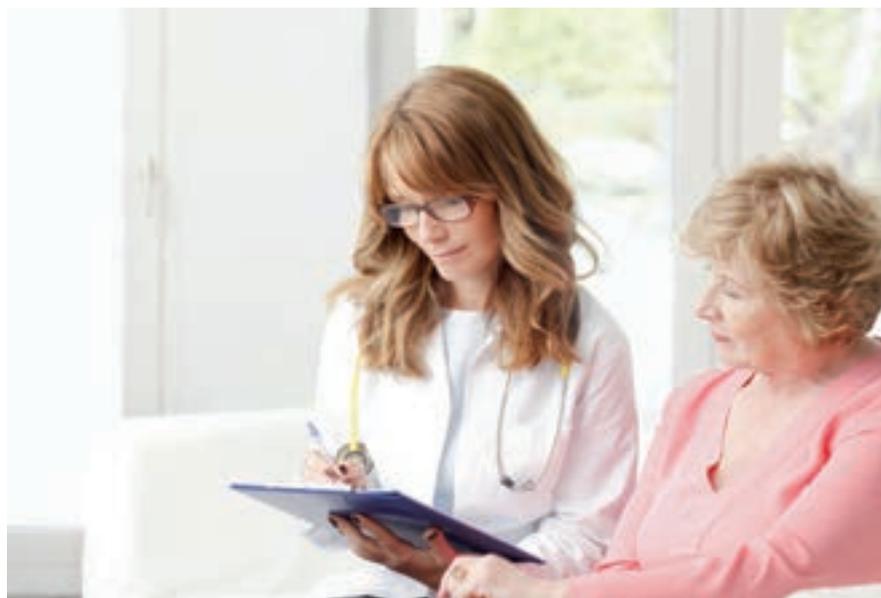
Per le sue caratteristiche fisiopatologiche e cliniche, la SM rappresenta il paradigma della patologia cronica ad alta complessità, dove il concetto di appropriatezza terapeutica deve comprendere un'appropriatezza clinico-professionale e organizzativo-gestionale. La scelta terapeutica sarà tanto più appropriata quanto più, valutati tutti i suddetti elementi, risponderà a criteri di efficacia (misura della corrispondenza tra risultati ottenuti e obiettivi fissati) ed efficienza (abilità di farlo impiegando le risorse minime indispensabili).

Appropriatezza clinica

L'intervento "giusto per il paziente giusto"

La natura imprevedibile della SM nel singolo soggetto e fra persone con caratteristiche cliniche apparentemente simili è determinata da un'ampia e complessa gamma di fattori patofisiologici (genetici, immunopatologici ed ambientali/epigenetici), che coinvolgono meccanismi di demielinizzazione e perdita assonale.

La scelta di una terapia appropriata ed ottimale fin dall'inizio della malattia è fondamentale per cercare di limitare i disturbi neurologici arrecati dai meccanismi infiammatori e neurodegenerativi. Nell'ultimo decennio il numero delle opzioni terapeutiche per le forme SM-RR è notevolmente aumentato ed anche se non esiste ancora una cura per la malattia, le terapie modificanti il decorso di malattia (DMTs, *Disease Modifying Therapies*) attualmente approvate sono in grado



di ridurre in modo variabile l'attività infiammatoria e la neurodegenerazione, prevenendo l'accumulo del danno neurologico irreversibile e riducendo il rischio di progressione della disabilità, con differenze riguardanti i meccanismi d'azione, le modalità di somministrazione, il profilo di efficacia in termini di impatto sull'attività di malattia, la differente necessità di monitoraggio, i possibili effetti collaterali ed il profilo di *safety* nel breve e nel lungo termine.

La scelta del trattamento iniziale più appropriato, quindi, è diventata più complicata e non sempre è evidente quale sia la terapia migliore per ogni singolo paziente. Gli algoritmi terapeutici disponibili, variati nel tempo in relazione all'evolversi dei trattamenti disponibili, non sono validati in modo definitivo, ed anche le linee guida congiunte dell'*European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis* (ECTRIMS) e dell'*European Academy of Neurology* (EAN) recentemente pubblicate forniscono solo dei principi generali per guidare gli operatori sanitari nel processo decisionale ⁽¹⁾.

In generale, si raccomanda di iniziare precocemente con il farmaco che ab-

bia il profilo rischio-beneficio più favorevole, tranne in quei casi in cui la malattia si presenti particolarmente aggressiva fin dall'esordio. Nell'ottica di un trattamento personalizzato (*tailored therapy*), prima dell'avvio della terapia l'algoritmo decisionale per il singolo paziente deve comprendere una sua completa ed accurata fenotipizzazione, che valuti attentamente ⁽²⁾:

- livello di attività della malattia;
- indicatori prognostici;
- preferenze e caratteristiche socio-demografiche;
- presenza di comorbidità;
- percezione dei rischi correlati ai diversi trattamenti ed attitudine ad accettarli per ottenere i benefici maggiori;
- stile e progetti di vita.

Da ultimo, proprio per il numero sempre maggiore di opzioni terapeutiche disponibili, che hanno come *target* vie differenti del sistema immunitario, inizia a rendersi necessario non solo scegliere il trattamento più appropriato per affrontare il problema clinico attuale, ma operare anche scelte che non precludano, sotto il profilo della *safety*, la possibilità di op-

zioni terapeutiche di linea successiva. La scelta finale dovrà quindi essere il risultato del bilancio tra l'efficacia del trattamento nel prevenire le ricadute, l'attività infiammatoria neuroradiologica, la disabilità e l'atrofia cerebrale, con possibilità di sequenziamento nel breve e lungo termine, e il peso della terapia stessa in termini di sicurezza, necessità di monitoraggio, tollerabilità ed impatto sulla QoL.

Analizzeremo ora, in modo più approfondito, i principali *drivers* di una scelta terapeutica appropriata.

L'obiettivo terapeutico

L'avvento di DMTs sempre più efficaci ha modificato il vecchio paradigma che vedeva come obiettivo della terapia la riduzione dell'attività infiammatoria e della progressione di disabilità, spostando il *focus* sul raggiungimento di una completa assenza di evidenza di malattia clinica e radiologica (*No Evidence of Disease Activity* – NEDA-3) e sul raggiungimento di uno stato di benessere del paziente. Tale *endpoint* composito, definito dalla triade: assenza di ricadute cliniche, di progressione di disabilità sostenuta all'EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) e di segni di attività infiammatoria alla RMN, fornisce in pratica una valutazione complessiva dell'attività infiammatoria nel singolo individuo ⁽³⁾.

L'acronimo di NEDA-4, evoluzione del precedente, include come quarto obiettivo la riduzione della perdita di volume cerebrale annualizzata, *marker* surrogato di neurodegenerazione ⁽⁴⁾. Il raggiungimento dell'obiettivo del trattamento non può infine prescindere dalla condivisione del progetto terapeutico fra clinico e paziente.

I fattori prognostici

Non esiste ad oggi un marcatore in

grado di predire con certezza nel singolo paziente il rischio di progressione della malattia nel lungo termine. Sono stati però identificati dei fattori prognostici sfavorevoli, sia di evoluzione a SM clinicamente definita (CDMS, *Clinically Definite Multiple Sclerosis*) al manifestarsi del primo evento clinico, sia di accumulo di disabilità nel tempo a diagnosi confermata, che possono fungere da *drivers* per scelte clinico-terapeutiche appropriate ⁽⁵⁾:

- sesso maschile;
- esordio ad un'età maggiore di 40 anni;
- etnia afro-americana;
- gravità del primo attacco, in particolare un esordio multifocale, motorio-troncoencefalico-sfinterico;
- scarso recupero dopo il primo attacco clinico;
- alto carico lesionale alla RMN, in particolare con lesioni spinali-sottotentoriali;
- breve intervallo temporale fra il primo ed il secondo attacco;
- presenza di Bande Oligoclonali (BO) nel liquor;
- sviluppo precoce di disturbi cognitivi.

La scelta della strategia terapeutica

Dal punto di vista prescrittivo resta ancora valida la stratificazione delle opzioni farmacologiche attualmente disponibili per il trattamento delle forme SM-RR, in base al loro profilo di efficacia in termini di impatto sull'attività di malattia e di sicurezza in termini di effetti collaterali e possibili eventi avversi, in farmaci di prima, seconda e terza linea.

Nella pratica clinica, però, in base all'aggressività di esordio della malattia ed ai predittori prognostici sopraccitati, vengono applicati sostanzialmente

due approcci terapeutici: una strategia di *escalation therapy* (approccio *step-up*) ed una strategia di *induction therapy* (approccio *step-down*).

La strategia di *escalation*, che rappresenta il tipo di approccio tradizionale per la maggior parte dei pazienti, consiste in un iniziale utilizzo delle DMTs di cosiddetta prima linea e, nel caso di risposta al trattamento insoddisfacente, lo spostamento a trattamenti di maggior efficacia (DMTs di seconda e terza linea). Per quei pazienti che fin dall'inizio mostrano un profilo di aggressività della malattia più evidente, con indicatori prognostici molto sfavorevoli, risulta più appropriato un approccio di induzione, che consiste nell'utilizzo precoce di farmaci più attivi ma con profilo di sicurezza minore, seguito da una terapia di mantenimento ⁽⁶⁾.

Alcuni farmaci di seconda linea, come fingolimod e natalizumab, pur avendo un alto profilo di efficacia, non dovrebbero in realtà essere considerate terapie di induzione, dal momento che il loro meccanismo d'azione rapidamente reversibile espone al rischio di un rapido ritorno all'attività di malattia precedente dopo la loro sospensione. Alcuni dei nuovi trattamenti recentemente approvati, come alemtuzumab, cladribina, ed utilizzati in passato come mitoxantrone, invece, possono essere considerati come vere *induction therapies*. Per questa categoria di farmaci viene ora utilizzato il termine di terapie di immuno-ricostituzione (*Immune Reconstitution Therapy* - IRT); si tratta di trattamenti somministrati per un breve corso, in modo intermittente e non continuo, con la capacità di indurre una remissione della malattia per lungo tempo attraverso la deplezione dei cloni patogenetici autoreattivi ed il successivo ripristino di uno stato di immunore-

golazione; in una buona percentuale di pazienti possono risultare in una “cura” della malattia⁽⁷⁾.

Entrambi gli approcci presentano svantaggi e vantaggi, per cui la scelta più appropriata non può prescindere in ogni caso dalla sua contestualizzazione nelle specifiche caratteristiche del singolo paziente.

Il bilancio rischio-beneficio

Il numero sempre maggiore di opzioni terapeutiche rende sicuramente la scelta più complessa e richiede prima di tutto un accurato bilancio fra efficacia e sicurezza. La valutazione del rischio terapeutico nella SM è un processo complesso, che include sicuramente elementi oggettivi (dati della letteratura e di *real life* che emergono nel *post-marketing*), ma anche elementi soggettivi che riflettono la percezione individuale del rischio stesso (di neurologo, paziente e familiari, Enti regolatori) e l'interazione fra evidenza scientifica, pratica clinica ed epidemiologia.

In generale, si può dire che l'accettazione di un possibile rischio è tanto maggiore quanto maggiore è l'impatto in termini di efficacia del trattamento. Nella valutazione bisogna tenere in considerazione anche che il rischio di eventi avversi associato ad alcune DMTs si può modificare nel corso del tempo (es. natalizumab), nei pazienti più anziani, per l'immunosenscenza legata all'età, e per effetto del sequenziamento di farmaci.

È pertanto di fondamentale importanza mettere in atto le strategie più appropriate per mitigare/controllare i rischi specifici di ogni singolo farmaco in modo dinamico e coinvolgere in modo attivo il paziente, al quale vanno illustrati in modo dettagliato i possibili rischi e la motivazione clinica all'utilizzo dello specifico farmaco⁽⁸⁾.

Le comorbidità

Tutti i *trials* clinici di valutazione delle terapie per la SM escludono i pazienti con comorbidità, limitando in tal modo la conoscenza sui dati di sicurezza ed efficacia dei diversi trattamenti in questa tipologia di soggetti. Analisi sistematiche documentano come la presenza di comorbidità sia relativamente frequente nei pazienti con SM, possa esporre a rischi di eventi avversi cumulativi, influenzare la scelta e la risposta terapeutica, e tenda a ritardare l'inizio del trattamento, con possibili effetti negativi sul decorso della malattia⁽⁹⁾.

Aderenza e persistenza

La stretta aderenza e persistenza al trattamento sono elementi cruciali per il raggiungimento dell'obiettivo terapeutico ed è dimostrato come la sua mancanza abbia un impatto estremamente negativo non solo in termini di efficacia, ma anche di impiego di risorse per la gestione della malattia. L'aderenza al trattamento, inteso come coinvolgimento attivo, volontario e collaborativo volto a raggiungere un risultato terapeutico, dipende ampiamente dalle informazioni che il paziente ha ricevuto sulla patologia e sulle cure, cioè dalla conoscenza e comprensione di quanto gli sta accadendo. L'aderenza può essere influenzata da molteplici fattori legati:

- al farmaco (effetti collaterali e modalità di somministrazione, intolleranza a precedenti terapie);
- al medico (inadeguata comunicazione, incompleta informazione);
- al paziente (aspettative, vissuti sulla malattia, motivazioni alla cura, aspetti emozionali quali ansia o depressione);
- alla malattia (cronicità del trattamento);
- a fattori socio-economici (supporto sociale percepito).

Gli studi che hanno valutato la modalità di utilizzo delle DMTs nel mondo reale indicano come vi sia un'aderenza subottimale, con un alto tasso di abbandono nei primi anni di trattamento sia per farmaci iniettabili sia orali; nella scelta della terapia più adatta per il singolo paziente è quindi di fondamentale importanza tenere in considerazione il fattore aderenza, riportandolo al centro del progetto terapeutico e coinvolgendolo nel processo decisionale⁽¹⁰⁾.

La centralità della persona con SM

La “presa in carico” più appropriata di persone affette da patologie croniche e complesse come la SM deve partire dal concetto di centralità del paziente, dove il tradizionale approccio centrato sulla malattia viene superato, integrando gli aspetti biologici con la valutazione dei fattori psichici e sociali che possono influire, anche in modo significativo, sulle manifestazioni e sul decorso della malattia somatica. Come abbiamo già accennato è quindi fondamentale favorire il coinvolgimento attivo della persona nei percorsi e nelle scelte che riguardano la propria vita, nel pieno rispetto della propria autodeterminazione, promuovendo momenti di confronto e scambio di informazioni e stabilendo un rapporto di alleanza terapeutica.

Tutte le informazioni devono essere fornite in modo chiaro, completo e tempestivo, riguardare le opzioni terapeutiche disponibili, le motivazioni delle scelte operate, gli obiettivi ed i possibili effetti collaterali, al fine di garantire la consapevolezza e l'aderenza al trattamento.

In tale ottica le misure validate di *outcome* riportate dai pazienti (*Patient-Reported Outcome* - PRO) possono integrare le misure tradizionali di valutazioni di dati clinici oggettivi,

consentire una migliore comprensione degli effetti della malattia e della terapia sulla QoL correlata alla salute e dare informazioni sulla soddisfazione globale; la percezione ed il soddisfacimento da parte dei pazienti nei confronti del loro trattamento può a sua volta influenzare poi l'aderenza, e quindi l'*outcome* ⁽¹¹⁾.

La terapia "ideale"

Le caratteristiche della terapia ideale possono essere così riassunte:

- rapida azione biologica, che si traduce in un effetto clinico immediato, con significativo impatto sui parametri di attività di malattia;
- effetti positivi persistenti nel tempo (se possibile anni), che permettano di mantenere le capacità lavorative e la QoL del paziente;
- promozione di un *reset* del sistema immunitario;
- assenza di effetto *rebound* dopo la sospensione;
- scarso rischio di indurre altre malattie autoimmuni o neoplasie;
- bassa frequenza di somministrazioni;
- bassi costi e semplicità gestionali;
- minimo rischio di eventi avversi gravi ed assenza di eventi avversi cumulativi nel sequenziamento;
- sostenibilità.

Al momento giusto e per la giusta durata

Starting. L'inizio del trattamento

È ormai un concetto consolidato che il danno assonale e la sua espressione morfologica, la perdita di tessuto cerebrale, sono presenti già nelle fasi precoci della SM e rappresentano un rilevante *marker* surrogato di progressione della malattia, correlando in modo significativo con i disturbi cognitivi, l'EDSS e la QoL.

Si ipotizza che l'infiammazione focale precoce rappresenti l'evento cruciale di partenza che innesca poi gli altri, e che la SM-RR possa essere considerata una malattia bifasica, con una prima fase precoce, con prevalenti aspetti di demielinizzazione secondaria all'infiammazione, ed una seconda fase (dal raggiungimento del punteggio di 3 all'EDSS), potenzialmente irreversibile e contrassegnata da aspetti di infiammazione diffusa e neurodegenerazione. Se durante la prima fase il tasso di progressione nel tempo è variabile, dipendente dal grado di infiammazione, nella seconda fase l'accumulo di disabilità è costante e prosegue in modo indipendente dalla fase iniziale ⁽¹²⁾; con il progredire della malattia vengono poi persi i compensi fra processi degenerativi e riparativi, ed è dimostrato come i soggetti che iniziano un trattamento DMT più tardivamente raggiungano un grado di disabilità maggiore più precocemente, rispetto a chi invece inizia il trattamento in modo anticipato.

Pertanto, tutti questi dati confermano l'attuale *consensus* sull'appropriatezza di un intervento con DMTs quanto più precocemente ed efficacemente possibile, al fine di interrompere la cascata di eventi (infiammazione, perdita assonale, atrofia), prevenire il danno cerebrale irreversibile che porta a disabilità e ritardare la progressione della malattia. A tale scopo, anche i nuovi criteri diagnostici recentemente pubblicati consentono una diagnosi ancora più precoce, pur preservando la specificità e sensibilità dei precedenti criteri ⁽¹³⁾.

Switching. La modificazione del trattamento

La risposta al trattamento è estremamente eterogenea nei pazienti con SM; un accurato monitoraggio clini-

co e neuroradiologico risulta di fondamentale importanza per consentire il precoce riconoscimento di una risposta terapeutica subottimale e permettere al clinico di ridisegnare le strategie decidendo, ove necessario, se privilegiare il passaggio ad un farmaco della stessa linea di trattamento (*switch* orizzontale), mantenendo quindi il medesimo profilo di sicurezza, o passare ad agenti di superiore efficacia, con l'obiettivo di fornire maggiori garanzie di controllo della malattia a fronte del rischio di un peggiore profilo di sicurezza (*switch* verticale).

È ancora argomento di dibattito il "come" e "quando" modificare la terapia, ma le evidenze a disposizione dimostrano come vi sia una finestra ristretta di opportunità per intervenire in modo efficace; a tale scopo, sono stati messi a punto dei modelli decisionali quantitativi, frutto dell'integrazione di criteri clinici e neuroradiologici, attraverso i quali il singolo paziente può essere definito parzialmente o *non-responder* ⁽¹⁴⁾.

I dati della letteratura documentano come un atteggiamento proattivo, che includa l'uso di DMTs ad alta efficacia ed uno stretto monitoraggio della risposta clinica e radiologica al trattamento, possa rallentare la progressione della malattia; va quindi evitata la cosiddetta "Inerzia Terapeutica", termine che definisce la scarsa propensione ad affrontare l'incertezza di un cambiamento terapeutico e la tendenza a mantenere lo *status quo*. Il concetto di appropriatezza va applicato anche nel sequenziamento dei trattamenti: è fondamentale considerare che il tipo e la durata degli effetti sul sistema immunitario del farmaco da sostituire possono influenzare la scelta della successiva DMT, in relazione ai possibili rischi di eventi avversi cumulativi

o correlati al tempo di *wash-out* necessario⁽⁵⁾. Non bisogna poi dimenticare che uno *switch* può rendersi necessario anche per problemi di tollerabilità, sicurezza o convenienza. In ogni caso, per operare una scelta appropriata, la modificazione di un trattamento deve essere attentamente discussa con il paziente, valutando il rapporto rischio-beneficio, la *compliance* al nuovo trattamento, lo stile di vita, tenendo in debito conto anche aspetti di pianificazione della vita futura.

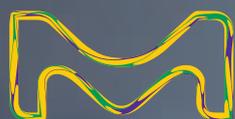
Appropriatezza organizzativa

L'appropriatezza organizzativa permette l'erogazione delle prestazioni impiegando risorse professionali ed economiche adeguate, a parità di sicurezza ed efficacia terapeutica.

Nel posto giusto/Dal professionista giusto

La SM costituisce il paradigma della patologia cronica ad alta complessità, che per le sue caratteristiche cliniche (giovane età di esordio, lunga durata di malattia, varietà dei sintomi, imprevedibilità dell'evoluzione), sociali (perdita di produttività) e l'elevato costo delle terapie farmacologiche, è gravata da costi socio-sanitari molto elevati. È una realtà che richiede programmi di cura diversificati e con alte competenze specialistiche, con un *continuum* gestionale che superi il sistema basato su singole prestazioni erogate da strutture scollegate, e integri le risposte farmacologiche a quelle riabilitative, al sostegno psicologico, alla promozione dell'autosufficienza ed autonomia personale, della partecipazione e inclu-

sione sociale. In questa ottica i PDTA (Percorsi Diagnostico-Terapeutici Assistenziali) rappresentano la declinazione di un percorso ideale in un percorso reale, sulla base delle risorse locali disponibili. Nei PDTA vengono definiti modelli di presa in carico in risposta ai bisogni di salute, a partire dalla diagnosi e successivamente durante tutto il decorso della malattia. Si tratta di un nuovo modello gestionale, ove professionisti, manager e referenti istituzionali interpretano la malattia come *driver* che alimenta una specifica sequenza di attività erogate da strutture organizzative differenti (dalle Unità Operative ospedaliere fino ai Distretti socio-sanitari) in *setting* eterogenei (per esempio ospedalieri vs territoriali, ricovero vs regime ambulatoriale) e che richiedono competenze multi-



Numero Verde
800-44.44.22

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



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

MERCK

disciplinari e multiprofessionali. La novità di tale approccio consiste nel garantire un processo erogativo unitario, che trova nella malattia il suo criterio di progettazione e valutazione. Per garantire un trattamento della SM appropriato dal punto di vista gestionale/organizzativo, quindi, è necessario progettare e assicurare una presa in carico delle persone ammalate nella interezza dei loro bisogni, riconnettendo tutti i servizi e le prestazioni necessarie, diversificati nelle diverse fasi della malattia, con una logica di rete. I principali elementi di qualità ed appropriatezza gestionale della risposta offerta dai Centri SM, possono essere riassunti in:

- esperienza specifica nella malattia;
- integrazione delle diverse competenze;
- organizzazione integrata dei servizi con gestione comune delle informazioni;
- collaborazione con le associazioni a fini informativi ed educativi.

I modelli organizzativo/gestionali sopra descritti rappresentano, infine, un elemento a supporto della sostenibilità complessiva del sistema, garantendo il miglior utilizzo delle risorse disponibili.

A costi sostenibili

Inserito nello scenario economico attuale, il Sistema Sanitario Nazionale (SSN) si trova a dover bilanciare risorse complessive limitate con costi crescenti. La sostenibilità dei servizi socio-sanitari erogati impone, pertanto, importanti riflessioni sul governo della spesa, in particolare per quanto riguarda l'utilizzo di trattamenti farmacologici innovativi ad alto costo e complessità di gestione.

In linea generale, il ruolo della valutazione economica di un trattamento farmacologico rientra nella valutazione della sua appropriatezza e ha il fine di ottimizzare l'allocazione delle risorse a disposizione ed aumentare le conoscenze sulle conseguenze economiche delle scelte.

Le tipologie di analisi più utilizzate in Sanità sono gli studi di minimizzazione dei costi, l'analisi costo-beneficio, l'analisi costo-efficacia e l'analisi costo-utilità. Senza entrare nei dettagli, l'analisi costo-beneficio svolge una valutazione in termini di corrispondenza monetaria, mentre l'analisi costo-utilità è una tecnica di valutazione economica che si focalizza in modo particolare sulla qualità dei risultati conseguiti in termini di QALY (*Quality-Adjusted-Life-Years*). L'ana-

lisi costo-efficacia è una valutazione economica completa, che identifica, misura e compara i costi e i risultati di programmi sanitari per massimizzare i benefici dato un vincolo di *budget*.

Di recente utilizzo è anche la *Budget Impact Analysis* (BIA), tecnica di valutazione finanziaria che indica quanto un investimento è sostenibile nel breve termine e fornisce un supporto concreto al processo decisionale, a patto che i dati siano affidabili e rappresentino il contesto territoriale esaminato. La SM viene considerata la seconda patologia più onerosa come costo/paziente dopo le malattie oncologiche (si stima che consumi lo 0,2 del PIL), dove il peso economico è dato dalla somma dei costi diretti, indiretti ed intangibili, rappresentati questi ultimi dal valore dato alla qualità di vita del paziente e dei familiari. Per costi sanitari diretti si intendono: costi di tutte le terapie utilizzate, farmacologiche e non farmacologiche; costi degli ausili fisici; costi di gestione, sia ambulatoriale che ospedaliera, comprendente tutte le voci di costo sanitario (esclusi i farmaci) che il Centro SM deve sostenere, comprese le ricadute di malattia.

La perdita di produttività dei pazienti (assenza a breve e lungo termine



dal lavoro per malattia ed abbandono precoce) e costi correlati alle cure informali, cioè non retribuite e prestate solitamente dai familiari, rappresentano le voci di costo indiretto maggiori. I fattori che incidono maggiormente sui costi della malattia aumentano poi in base alla gravità della stessa ed alla ricorrenza delle ricadute⁽¹⁵⁾.

Tutti questi dati rivestono una notevole importanza nella valutazione complessiva dell'appropriatezza terapeutica. Da una parte le DMTs innovative hanno aumentato i costi diretti della SM, avanzando i timori che il loro utilizzo rappresenti un onere insostenibile per il SSN, dall'altra esse si sono dimostrate in grado di ridurre/bloccare l'attività di malattia e ritardare la progressione della disabilità, migliorando la QoL di pazienti e familiari e riducendo a medio e lungo termine i costi complessivi associati alla gestione della malattia, in particolare i costi indiretti e sociali.

La valutazione farmacoeconomica di appropriatezza deve pertanto essere inserita in una prospettiva più ampia.

Conclusioni

L'attuale disponibilità di un gran numero di opzioni terapeutiche per la SM rappresenta sicuramente una grande opportunità per i clinici ed i pazienti, ma non è ancora chiaro come selezionare il trattamento giusto per ciascun paziente e quale sia la sequenza di terapie più sicura ed efficace. Nell'ottica di una terapia "personalizzata", è fondamentale una fenotipizzazione accurata del singolo paziente, individuando indicatori precoci di prognosi sfavorevole come *drivers* della scelta iniziale. Va sicuramente privilegiata l'efficacia, ma appropriatezza significa anche condividere con il paziente un progetto terapeutico che tenga in considerazione le sue preferenze, i fattori prognostici, le comorbidità con eventuali terapie concomitanti, elementi riguardanti lo

stile ed i progetti di vita ed i potenziali rischi/necessità di monitoraggio legati all'utilizzo di ogni singolo farmaco. Il trattamento precoce, la rapida identificazione di una risposta non ottimale (definendo quale sia la soglia di attività di malattia da considerare "non accettabile" per il singolo paziente) e la conseguente tempestiva modifica della strategia terapeutica sono alcuni dei nuovi paradigmi. È poi mandatorio un programma di gestione completo che affronti le eventuali comorbidità, prevenga i rischi a breve e lungo termine correlati ad ogni tipo di trattamento e veda nei PDTA l'applicazione delle Linee Guida nelle realtà organizzative locali. L'utilizzo di farmaci innovativi con impatto clinico documentato sulla progressione di malattia, ma con significativo onere economico, rende infine necessario condurre un'analisi farmacoeconomica accurata al fine di poter operare scelte razionali in un contesto di risorse limitate ■

Bibliografia

1. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2018;25(2):215-237.
2. Giovannoni G. Personalized medicine in multiple sclerosis. *Neurodegener Dis Manag*. 2017;7(6s):13-17.
3. Lazibat I, Šamija RK, Rotim K. Innovative therapies redefine treatment goals in multiple sclerosis. *Acta Clin Croat*. 2016;55(1):125-33.
4. Kappos L, De Stefano N, Freedman MS, et al. Inclusion of brain volume loss in a revised measure of "no evidence of disease activity" (NEDA-4) in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016;22(10):1297-305.
5. Pardo G, Jones DE. The sequence of disease-modifying therapies in relapsing multiple sclerosis: safety and immunologic considerations. *J Neurol*. 2017;264(12):2351-2374.
6. Le Page E, Edan G. Induction or escalation therapy for patients with multiple sclerosis? *Rev Neurol (Paris)*. 2018;174(6):449-457.
7. Ziemssen T, Thomas K. Alemtuzumab in the long-term treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: an update on the clinical trial evidence and data from the real world. *Ther Adv Neurol Disord*. 2017;10(10):343-359.
8. Clanet MC, Wolinsky JS, Ashton RJ et al. Risk evaluation and monitoring in multiple sclerosis therapeutics. *Mult Scler*. 2014;20(10):1306-11.
9. Zhang T, Tremlett H, Leung S, et al; CIHR Team in the Epidemiology and Impact of Comorbidity on Multiple Sclerosis. Examining the effects of comorbidities on disease-modifying therapy use in multiple sclerosis. *Neurology*. 2016;86(14):1287-95.
10. Gerber B, Cowling T, Chen G. The impact of treatment adherence on clinical and economic outcomes in multiple sclerosis: Real world evidence from Alberta, Canada. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;18:218-224.
11. Coyle PK, Khatri BK, Edwards KR, et al; Teri-PRO Trial Group. Patient-reported outcomes in relapsing forms of MS: Real-world, global treatment experience with teriflunomide from the Teri-PRO study. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;17:107-115.
12. Leray E, Youanq J, Le Page E, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain*. 2010;133(Pt 7):1900-13.
13. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revision of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162-173.
14. Sormani MP, Rio J, Tintorè M, et al. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013;19(5):605-612.
15. Patti F, Amato MP, Trojano M, et al. Multiple sclerosis in Italy: cost-of-illness study. *Neurol Sci*. 2011;32(5):787-94.

La sclerosi multipla tra il vecchio e il nuovo

Gaetano Vitello

Fondazione Istituto G. Giglio, Cefalù (PA)

Introduzione

La sclerosi multipla (SM) è la malattia neurologica più frequente del giovane adulto (dopo la cefalea) e la più frequente causa di disabilità giovanile, seconda solo agli esiti traumatici. Uno o più meccanismi immunopatologici, in parte derivanti da una predisposizione geneticamente stabilita, in parte dall'incontro con uno o più fattori ambientali, determinano un'aggressione del SNC che consiste di un processo infiammatorio, demielinizzante, multifocale, episodico ed autolimitante associato ad un progressivo depauperamento neuronale di natura apoptotica, diffuso, lento e progressivo.

I due momenti patogenetici si combinano in vario modo e in tempi diversi a configurare l'ampio spettro di forme cliniche identificate: se da un lato il prevalere del processo degenerativo *ab initio* caratterizza la forma primariamente progressiva (SM-PP), dall'altro l'intensa attività infiammatoria caratterizza la forma recidivante-remittente (SM-RR); in

quest'ultima tuttavia, nel tempo, l'attività infiammatoria tende a decrescere e prevale la perdita assonale (forma transizionale e secondariamente progressiva, SM-SP).

L'evoluzione clinica, pertanto, dipende dall'embricarsi dei due meccanismi patogenetici: il prevalere della fase infiammatoria si concretizza clinicamente nella ricaduta (o *relapse*) e potenzialmente è in grado di influenzare qualsiasi funzione, cognitiva, motoria, sensitiva, sensoriale e/o sfinterica in relazione alla sede di formazione della lesione. La lesione, a sua volta, evolve in cicatrice che impedisce la *restitutio ad integrum* del sistema funzionale coinvolto nel danno.

L'accumulo di disabilità procede con la progressione della malattia e ad ogni ricaduta può non seguire un recupero completo: la disabilità residua si somma a quella derivante dalla componente degenerativa. Per tale motivo tanto più precoce è l'inizio di una terapia tanto maggiore sarà la probabilità di rallentare la progressione della disabilità.

I dati disponibili confermano l'importanza del trattamento precoce, anche se l'osservazione permane ancora di breve durata.

La rivoluzione negli ultimi venti anni

Gli anni '90 hanno segnato un cambiamento importante sia nel processo diagnostico (la maggiore sensibilizzazione e la diffusione della risonanza magnetica hanno permesso precocità e accuratezza), sia nella terapia della malattia, con l'immissione in commercio delle prime terapie specifiche. In relazione alle conoscenze di allora e alla possibilità di monitorarne gli effetti, gli sforzi sono stati concentrati su farmaci in grado di poter prevenire la riacutizzazione dell'infiammazione. Gli interferoni beta-1a e 1b ed il glatiramer acetato hanno dominato la scena terapeutica per circa un ventennio e, per oltre la metà del tempo, sono stati i soli protagonisti, se si eccettua l'utilizzo del mitoxantrone per le forme molto attive e l'impiego in trial clinici o *off-label* di ciclofosfami-

de ed azatioprina. La loro azione è mirata ad una modulazione del sistema immunitario, ottenuta lentamente, tale da far prevalere l'assetto anti-infiammatorio sul pro-infiammatorio. Dal 2007, con l'avvento del natalizumab, è iniziata una nuova era terapeutica caratterizzata dalla nascita di farmaci sempre più selettivi su determinati *target* della catena immunopatologica, con l'obiettivo di bloccare la malattia senza compromettere l'immunocompetenza. Si è allora cominciata a delineare, più per volontà delle Autorità Regolatorie che per volere del neurologo, la differenziazione fra terapie di prima e di seconda linea e di SM ad elevata attività di malattia.

Il razionale di questa differenziazione nasce fondamentalmente dalla constatazione che i farmaci più efficaci nel trattamento della malattia sono gravati da eventi avversi potenzialmente più severi e da costi decisamente più elevati. Così sono stati definiti dei criteri di accesso a tali terapie, mandatori, che molto spesso mortificano le capacità intuitive e l'esperienza del neurologo.

Di recente, infine, si parla sempre più a gran voce delle forme progressive e sono in arrivo i primi farmaci con tale indicazione.

La conoscenza, la consapevolezza e la presa di posizione del paziente

Mentre nel passato il neurologo (ed il medico in genere) era la figura competente e doveva affrontare solamente la cosiddetta "ignoranza" del paziente, adesso la battaglia è ben più ardua e cresce di intensità ad ogni novità, spesso propagandistica, acquisita dalla rete o dai media in genere, di un nuovo farmaco o procedura disponibili.

Il paziente, dopo il primo impatto



con la diagnosi, ritorna in ambulatorio già abbondantemente informato sulle opzioni terapeutiche e spesso ha già scelto il farmaco: quasi con aria di sfida tende a controbattere eventuali discordanze con il neurologo; talora disattende e nasconde eventuali condotte non ortodosse. Esempi clamorosi sono stati il trapianto di cellule staminali, il trattamento endovascolare per l'insufficienza venosa cronica cerebrospinale (CCSVI) e l'impiego dei cannabinoidi come sintomatici: nei primi due casi il neurologo ha dovuto dimostrare la non fondatezza delle notizie diffuse e smontare l'accusa di non indicare tali procedure per interessi economici; nel terzo caso si è scatenata una condotta di abuso di fumo o infusi a base di cannabinoidi. In ambedue le situazioni un ruolo fondamentale nella disinformazione è attribuibile ai media, in particolare a taluni programmi televisivi che hanno mostrato testimonianze di malati quasi miracolati. Ed è ben noto il processo legislativo che prevede che il malato sia adeguatamente informato ed esprima un consenso in piena capacità su qualsiasi atto medico: se il

medico non informa diventa un criminale ed è perseguibile, se chiunque altro disinforma ha fatto solo spettacolo! Chi protegge il malato dall'estremo tentativo, anche se opinabile, di tentare una possibile soluzione alla sua malattia?

Diventa paradossale a questo punto la facilità con cui curare la malattia e la difficoltà a curare il malato: mentre da un lato aumentano le risorse terapeutiche, dall'altro aumenta la possibilità del malato di scegliere il percorso meno adeguato!

I dubbi del neurologo

Se così aumentano le possibilità terapeutiche, la complessità nel proporre una terapia non risiede solamente nelle convinzioni che si porta dietro il paziente, ma anche sulle perplessità del neurologo sul nuovo universo terapeutico.

Nella sua crescita formativa, lo specialista ha progressivamente imparato che interferone e glatiramer acetato sono farmaci facilmente gestibili, praticamente privi di eventi avversi rilevanti (in frequenza e gravità) anche per trattamenti di lunga durata.

Oggi si viene a trovare in un universo pieno di promesse ma ricco di potenziali eventi avversi, differenti da farmaco a farmaco, alcuni potenzialmente molto gravi se non letali. Ma il neurologo, a differenza dell'oncologo ad esempio, non è abituato a sottoporre il paziente a determinati rischi e tendenzialmente assume un comportamento più conservatore. Diventa essenziale adesso un più preciso bilancio del rapporto rischio/beneficio per ottenere il miglior successo da un trattamento. L'imprevedibile variabilità della malattia e l'assenza di indicatori prognostici incontrovertibili non facilitano il processo, così come i rigidi criteri prescrittivi di taluni farmaci; non per ultimo "l'ignoranza immunologica" del neurologo che si affida passivamente a dati di letteratura generati in un ambito ideale (il *trial* clinico) che

non tiene conto del paziente nel *real world*. L'assenza di omogeneizzazione e standardizzazione tra i vari Centri è un altro fattore che complica la gestione terapeutica attuale rispetto al passato: la possibilità di disponibilità immediata di tecnologie ed esami di laboratorio favorisce il diffondersi delle novità terapeutiche, ma solo pochi Centri ne sono dotati. D'altro canto, la diversa legiferazione regolatoria da Regione a Regione (ad esempio, Gazzetta Regionale, modalità di erogazione del farmaco ed onere economico) crea ulteriore disparità sulla disponibilità e sui tempi di erogazione.

Conclusioni

Le novità terapeutiche nella SM hanno determinato uno stravolgimento nella gestione della malattia e del malato. Mentre la prima è più facilmen-

te aggredibile e fa meno paura perché aumenta il numero di "tentativi" fattibili per sconfiggerla, con meccanismi e *target* diversi, il secondo diventa più complicato, più consapevole e più deciso nella scelta, anche se spesso non adeguatamente informato. In aggiunta, la poca esperienza disponibile e la citata "ignoranza immunologica" del neurologo non favoriscono una scelta fluente del trattamento per il paziente. La disparità di Regione o di Centro, infine, non crea le medesime possibilità per il paziente ed il medico nelle diverse aree italiane. Premesso che sarà impossibile uniformare il cervello dei neurologi ed ancor meno convincere i politici, lo sforzo di rendere omogenei i Centri sia in dotazione tecnologica e laboratoristica, sia nella disponibilità delle varie terapie, è la sfida attuale più rilevante per un futuro più sereno ■



Materiale destinato agli Operatori Samiani - IT/NOV/0318/0007 - 13/03/2018

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
Servizi

Informazioni e consigli

REBINFO.IT
ogni giorno,
al fianco
del paziente



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



La glicoproteina oligodendrocitaria associata alla mielina e sindromi demielinizzanti acute

Vita Dizenzo

UOC Neurologia, Ospedale Vito Fazzi, Lecce

Introduzione

Negli ultimi anni la ricerca si è concentrata sul ruolo degli anticorpi diretti contro la glicoproteina oligodendrocitaria associata alla mielina (MOG, *Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein*) nell'eziopatogenesi di sindromi demielinizzanti acute⁽¹⁾.

La MOG è un membro della superfamiglia delle immunoglobuline espressa esclusivamente nel Sistema Nervoso Centrale (SNC). Essa costituisce lo 0,05% delle proteine mieliche e si localizza nei foglietti più esterni della guaina mielinica. È una proteina trans-membrana costituita da 247 amminoacidi (Fig.1) distribuiti in un dominio extracellulare N-terminale, un dominio trans-membrana ed un dominio integrale di membrana C-terminale^(2,3).

Il gene che codifica per la MOG, grazie a *splicing* alternativi, si può esprimere in diverse isoforme; attualmente ne sono note 15 che differiscono nella sequenza C-terminale. L'isoforma più studiata è alfa1^(2,3).

Gli anticorpi anti-MOG, prevalentemente di classe IgG-1, sono in grado

di scatenare una risposta immunitaria sia cellulo-mediata (cellule T) che anticorpo-mediata; il *target* degli anticorpi è stato identificato nel dominio extracellulare N-terminale, immunoglobulino-simile, in particolare MOG₃₅₋₅₃⁽⁴⁾.

Il ruolo effettivo degli anticorpi anti-MOG nella patogenesi delle malattie demielinizzanti è tuttora controverso. L'espressione della MOG negli oligodendrociti maturi suggerisce il possibile ruolo della proteina nella maturazione degli oligodendrociti stessi, oltre che svolgere un ruolo chiave nel mantenimento dell'integrità della mielina, nell'adesione e interazione tra cellule^(5,6).

Gli anticorpi anti-MOG sono stati riscontrati nel siero di pazienti sia pediatrici sia adulti con neurite ottica (NO), mielite trasversa (MT), encefalomielite acuta disseminata (ADEM), neuromielite ottica (NMO)/neuro-mielite ottica *spectrum disorders* (NMOSD)⁽¹⁾. Lo spettro delle sindromi MOG correlate è molto ampio e vario, spesso con *overlapping* tra le diverse forme, tuttavia alcuni aspetti

peculiari permettono di distinguere la patologia MOG correlata da altre patologie immunomediate MOG negative del SNC^(7,8).

Per molto tempo la patologia MOG correlata è stata considerata una condizione benigna con decorso monofasico. Più recentemente diversi Autori hanno osservato come un'importante proporzione di pazienti, con anticorpi anti-MOG, sviluppi un decorso multifasico e non scevro da importanti sequele^(8,9). Le forme monofasiche interessano prevalentemente i soggetti di sesso maschile, le forme multifasiche prediligono soggetti di sesso femminile; queste ultime presentano un decorso di malattia più aggressivo⁽⁸⁾. Esiste una correlazione tra età all'esordio della malattia e fenotipo di malattia^(7,10). Bambini con età inferiore a 5 anni presentano più frequentemente ADEM, quelli con età all'esordio tra 5 anni e la pubertà NMO/NMOSD, nei bambini più grandi vi è più spesso coinvolgimento bilaterale del NO. Negli adulti si assiste invece ad un prevalente interessamento del nervo ottico e/o del midollo spinale.

Anche il titolo anticorpale sembra essere età-correlato: più alto nei bambini, più basso negli adulti ⁽¹⁰⁾.

Nei pazienti con decorso monofasico il titolo anticorpale si riduce progressivamente sino a non essere più dosabile dopo un periodo medio di circa 2 anni; al contrario, nelle forme con decorso multifasico, gli anticorpi persistono nel tempo ad alti titoli.

Al primo episodio di malattia, tuttavia, non esiste differenza nel titolo anticorpale tra forme mono- e multifasiche, pertanto tale titolo non risulta essere predittivo del successivo decorso di malattia.

Jarius *et al.* nel 2016 ⁽¹¹⁾ hanno analizzato il siero di 522 soggetti caucasici con diversi fenotipi di malattia (NO, MT, SM, pazienti con altre patologie neurologiche e controlli sani), studiando la presenza o meno di anticorpi anti-MOG ed il loro titolo. Jarius notò una variabilità inter- ed intra-individuale dei titoli di anticorpi durante gli attacchi clinici: i titoli medi erano significativamente più elevati nei campioni prelevati all'esordio di malattia rispetto a quelli prelevati durante la fase di remissione (oltre 60 giorni dall'esordio). Il titolo era maggiore se la ricaduta consisteva in una mielite o in una mielite associata a NO rispetto alla NO isolata.

Caratteristiche cliniche

I pazienti pediatrici con ADEM e anticorpi anti-MOG presentano encefalopatia e sintomi neurologici multifocali. Questi pazienti hanno maggiore probabilità di completa risoluzione clinico-radiologica dopo terapia steroidea. Nella maggior parte dei casi il decorso risulta monofasico e il titolo anticorpale subisce un rapido decremento a distanza dalla fase acuta di malattia (nel 63% dei casi dopo circa un anno) ⁽¹²⁾. Il coinvolgimento

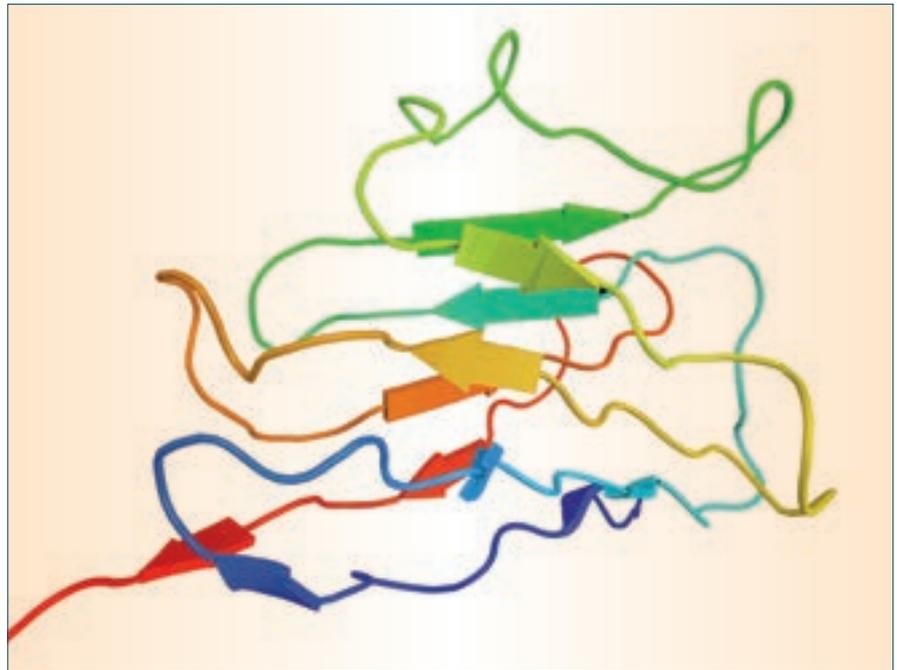


Figura 1. Glicoproteina oligodendrocitaria associata alla mielina (MOG).

midollare, nei soggetti con anticorpi anti-MOG, risulta essere caratterizzato da mieliti longitudinali trasverse (LEMT). Una piccola proporzione di pazienti (circa il 7%), dopo un primo episodio di LEMT può presentare anche “short mieliti” (interessamento <3 segmenti midollari). In queste forme la prognosi risulta essere buona con tendenza alla scomparsa delle lesioni midollari dopo terapia, ma è alto rischio di manifestare in seguito una neurite ottica ⁽¹⁾. I pazienti con NO e anticorpi anti-MOG in oltre il 50% dei casi presentano dolore associato al calo del *visus*. Il nervo ottico è coinvolto bilateralmente con estensione per tutta la sua lunghezza ⁽¹⁰⁾. In questi pazienti si assiste ad un buon recupero dell'acuità visiva dopo terapia con steroidi, ma con tendenza alla recidiva dopo sospensione della stessa, creando una condizione di “dipendenza da cortisone” ⁽¹³⁾.

Rare sono le segnalazioni in letteratura di pazienti con NMO/NMOSD e riscontro sierico sia di anticorpi anti-MOG sia anti-AQP4. Alcuni Autori hanno riscontrato che tale condizio-

ne era associata ad un elevato tasso di ricadute annuo e ad una grave disabilità residua dopo terapia steroidea; le lesioni encefaliche presentavano nel 70% dei casi caratteristiche tipiche della SM, quelle midollari risultavano più frequentemente multifocali e con spiccato edema. Altra caratteristica era l'atrofia del nervo ottico e l'assottigliamento delle fibre nervose della retina ⁽¹¹⁾. È stato infine identificato un sottogruppo di pazienti con SM definita e anticorpi anti-MOG con specifico fenotipo: decorso severo, multifasico, coinvolgimento di midollo, nervo ottico e tronco-encefalo, alto *relapse rate* e fallimento a diverse *Disease-Modifying Drugs* (DMDs) ⁽¹²⁾.

Caratteristiche laboratoristiche

Le forme MOG correlate presentano pleiocitosi liquorale (generalmente linfocitaria) che risulta essere più spiccata nelle forme con interessamento midollare. In una percentuale di pazienti, variabile dal 6 al 13% (a seconda delle casistiche considerate), si assiste a sintesi intratecale di bande

oligoclonali (BO). Le caratteristiche laboratoristiche sono simili indipendentemente dal decorso di malattia (mono- vs multifasico) ⁽¹⁾.

Caratteristiche radiologiche

I pazienti con ADEM e anticorpi anti-MOG presentano lesioni cerebrali bilaterali estese, con margini sfumati e lesioni talamiche più frequentemente bilaterali rispetto a pazienti con ADEM e assenza di anticorpi anti-MOG.

Nelle LEMT le lesioni sono più spesso localizzate in sede dorso-lombare e a livello del cono midollare. I pazienti NMO/NMOSD presentano lesioni corticali, estese, con coinvolgimento della sostanza grigia profonda, del cervelletto e del tronco encefalico ⁽¹⁰⁻¹²⁾. Il nervo ottico risulta interessato da estese lesioni longitudinali, specie nella porzione pre-chiasmatica.

I bambini più piccoli presentano lesioni cerebrali molto diffuse e poco demarcate, quelli più grandi assenza di lesioni cerebrali o anche una sola aspe-

cifica lesione cerebrale. Negli adulti, le lesioni encefaliche possono soddisfare, per sede e numero, i criteri diagnostici di McDonald per SM ⁽¹⁾.

Prognosi

In generale le forme con decorso monofasico presentano una buona prognosi con ottimo recupero clinico e risoluzione del segnale radiologico dopo terapia steroidea. Il miglioramento clinico-radiologico corrisponde al declino sierico del titolo anticorpale. Tuttavia, anche se raramente, pazienti con decorso monofasico possono presentare importanti sequele dal primo episodio ⁽¹⁾.

Nelle forme multifasiche l'intervallo tra la prima e le successive ricadute di malattia è molto variabile. Nella maggior parte dei casi, il secondo attacco si realizza entro il primo anno dall'esordio della malattia. Estremamente variabile è anche il numero di nuovi attacchi entro i primi 24 mesi di malattia. Il numero e l'intervallo di successivi episodi risulta influenza-

to anche dal fenotipo clinico del primo episodio di malattia ⁽¹⁰⁻¹²⁾. L'ampia variabilità fenotipica nelle sindromi MOG correlate risulta al momento inspiegabile. Suscettibilità genetica, fattori ambientali e processo di mielinizzazione giocano sicuramente un ruolo fondamentale ⁽¹⁾.

Proprio per la difficile collocazione nell'ambito di una patologia già esistente dei pazienti anti-MOG positivi, Spadaro *et al.* nel 2016 hanno proposto la denominazione di "spettro delle encefalomieliti associate ad anti-MOG" che hanno caratteristiche a ponte tra NMOSD e SM ed encefaliti anti-NMDA ⁽¹²⁾.

Il suggerimento, pertanto, è quello di testare gli anticorpi anti-MOG nei pazienti con episodi singoli o recidivanti di malattia demielinizzante, specie se sussistono atipie per SM definita. Questa caratterizzazione ci permetterebbe di ottimizzare, sin dalle fasi più precoci di malattia, l'approccio terapeutico, prediligendo un *target* sulla classe linfocitaria di tipo B ■

Bibliografia

- Hennes EM, Baumann M, Lechner C, Rostásy K. MOG Spectrum Disorders and Role of MOG-Antibodies in Clinical Practice. *Neuropediatrics*. 2018;49(1):3-11.
- Adelmann M, Wood J, Benzel I, et al. The N-terminal domain of the myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) induces acute demyelinating experimental autoimmune encephalomyelitis in the Lewis rat. *J Neuroimmunol*. 1995;63(1):17-27.
- Pham-Dinh D, Mattei MG, Nussbaum JL, et al. Myelin/oligodendrocyte glycoprotein is a member of a subset of the immunoglobulin superfamily encoded within the major histocompatibility complex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90(17):7990-4.
- Johns TG, Bernard CC. The structure and function of myelin oligodendrocyte glycoprotein. *J Neurochem*. 1999;72(1):1-9.
- McLaughlin KA, Chitnis T, Newcombe J, et al. Age-dependent B cell autoimmunity to a myelin surface antigen in pediatric multiple sclerosis. *J Immunol*. 2009;183(6):4067-76.
- Rostásy K, Mader S, Hennes EM, et al. Persisting myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in aquaporin-4 antibody negative pediatric neuromyelitis optica. *Mult Scler*. 2013;19(8):1052-9.
- Fernandez-Carbonell C, Vargas-Lowy D, Musallam A, et al. Clinical and MRI phenotype of children with MOG antibodies. *Mult Scler*. 2016;22(2):174-84.
- Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, et al; in cooperation with the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 1: Frequency, syndrome specificity, influence of disease activity, long-term course, association with AQP4-IgG, and origin. *J Neuroinflammation* 2016; 13(1):279.
- Baumann M, Sahin K, Lechner C, et al. Clinical and neuroradiological differences of paediatric acute disseminating encephalomyelitis with and without antibodies to the myelin oligodendrocyte glycoprotein. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(3):265-72.
- Ramanathan S, Prelog K, Barnes EH, et al. Radiological differentiation of optic neuritis with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies, aquaporin-4 antibodies, and multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016;22(4):470-82.
- Yan Y, Li Y, Fu Y, et al. Autoantibody to MOG suggests two distinct clinical subtypes of NMOSD. *Sci China Life Sci*. 2016;59(12):1270-1281.
- Spadaro M, Gerdes LA, Krumbholz M, et al. Autoantibodies to MOG in distinct subgroup of adult multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016;3(5):e257.

L'intervista al...

*Dott. Michele Ragno
Responsabile dell'UO di Neurologia AV5, e ai
Referenti degli Ambulatori di Sclerosi Multipla,
Dott.ssa Gabriella Cacchiò e
Dott. Giordano D'Andreamatteo*



Quando nasce il Vostro Centro per la Sclerosi Multipla?

Il Centro nasce oltre 10 anni fa con Ambulatori dedicati all'interno della U.O.C. Neurologia AV5, Direttore Dott. Michele Ragno, nei P.O. "C. e G. Mazzoni" di Ascoli Piceno (medico responsabile Dott.ssa Gabriella Cacchiò, infermiera dedicata Sig.ra Claudia Farnesi) e P.O. "Madonna del Soccorso" di S. Benedetto del Tronto - AP (medico responsabile Dott. Giordano D'Andreamatteo, infermiere dedicate Sig.ra Romina Caponi e Sig.ra Emanuela Ilari).

Potreste descrivere l'organizzazione (in termini di differenti professionalità) del Vostro Centro nei due Ambulatori?

Entrambi gli Ambulatori dispongono di personale sanitario dedicato (1 medico e 1 infermiere) e di INFOPOINT con la collaborazione attiva di volontari della sezione locale dell'Associazione Italiana Sclerosi Multipla (AISM). Si svolgono 2 volte la settimana con visite prenotabili con agen-

da CUP regionale, con possibilità di accesso quotidiano, previo contatto telefonico con il personale dedicato, per urgenze cliniche e/o difficoltà gestionali di terapia domiciliare. Sono abitualmente seguiti sia pazienti in via di definizione diagnostica, sia pazienti già diagnosticati. Gli Ambulatori dispongono della possibilità di effettuare ricovero in U.O. di Neurologia; *Day Hospital* terapeutico per farmaci di seconda linea; terapia infusione che logisticamente viene eseguita nello stesso Ambulatorio SM (il che rappresenta un evidente esempio - e percezione da parte del paziente - di presa in carico fattiva, con utilizzo di risorse e competenze già esistenti). Tale procedura è stata oggetto, nel 2015, di un apposito Progetto Formativo per un corretto percorso assistenziale nella gestione della ricaduta clinica. Per i pazienti domiciliari o istituzionalizzati, è attiva dal 2009 la collaborazione diretta tra neurologo dedicato e neurologo territoriale, con contatto telefonico per ogni singolo caso

nell'ottica della continuità assistenziale.

Esiste inoltre una collaborazione decennale attiva con la sezione locale AISM, con la quale si effettuano annualmente incontri informativi per i pazienti e collaborazione esterna ad attività ricreative per fondi alla ricerca. Il servizio di Neurofisiopatologia della U.O. di Neurologia effettua tutti gli esami elettrofisiologici richiesti dal neurologo (PEV, PES, PEM, BAEP, EEG, EMG-ENG) utili per la diagnosi ed il *follow-up* dei pazienti affetti da SM.

Dal punto di vista della struttura (infrastrutture e apparecchiature), quali sono le risorse a disposizione dei due Ambulatori?

Gli Ambulatori sono in grado di garantire, con risorse interne, una diagnostica neurofisiologica completa e possono usufruire di tutte le strutture e i servizi specialistici presenti nei vari P.O., con facilitazioni per indagini diagnostiche grazie alla presenza dell'infermiere dedicato e alla collaborazione ormai de-

cennale di varie branche specialistiche site all'interno dei P.O. (Oculistica, Urologia, Ginecologia, Cardiologia, Dermatologia, Riabilitazione, Pneumologia, Ematologia, Medicina interna, Nefrologia, Otorinolaringoiatria, Psichiatria, etc.), anche per terapie palliative (PEG; tracheo, etc.). Dal 2013 esiste un percorso dedicato per pazienti con Neurite Ottica (NO) con la collaborazione fattiva della U.O. di Oculistica, oggetto di apposito Progetto Formativo condiviso.

Quanti sono i pazienti afferenti ai due Ambulatori e in percentuale come si distribuiscono secondo le diverse forme di SM?

Attualmente afferiscono agli Ambulatori 382 pazienti, che effettuano controlli periodici pro-

grammati (da 2 a più controlli clinici annui), terapia infusione e trattamenti di seconda linea, e che mantengono un contatto diretto via mail o tramite *Whatsapp* con il neurologo dedicato per l'invio periodico degli esami ematici e/o strumentali nel *follow-up*, in particolare di terapie di seconda linea. In generale, circa l'80% dei pazienti è affetto da Sclerosi Multipla Recidivante Remittente (SM-RR), il 20% da forme Secondarie (SM-SP) e Primarie Progressive (SM-PP). Circa il 75% dei pazienti è in trattamento farmacologico.

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

La ricerca scientifica negli ultimi anni sta sviluppando numerose

molecole con potenziale terapeutico nella SM, che agiscono spesso su differenti *pattern* patogenetici e in quest'ottica la SM è l'unica patologia neurologica per la quale negli ultimi decenni c'è stata una continua evoluzione terapeutica.

Disponiamo attualmente di farmaci di "prima linea" di cui ormai abbiamo un'elevata esperienza in termini di uso, efficacia e soprattutto *safety*, specie relativamente al tema della gravidanza che, in molti casi e nonostante un adeguato *counselling*, è ancora "a sorpresa".

L'avvento di farmaci di seconda linea come i vari anticorpi monoclonali (nell'ordine di tempo natalizumab, ocrelizumab e rituximab), il fingolimod e la cladribina, hanno aperto uno scenario innovativo per moda-



Ospedale "C. e G. Mazzoni", Ascoli Piceno.



Ospedale Civile "Madonna del Soccorso", San Benedetto del Tronto (AP).

lità di trattamento, impensabile fino a qualche decennio fa, ma anche la necessità di un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio, in particolare nel lungo termine. Ancora "orfano" è invece il trattamento delle forme secondarie progressive, in particolare in assenza di attività neuroradiologica di malattia, per le quali esistono ovvie attese sia da parte dei pazienti che del personale sanitario

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

Gli Ambulatori dispongono di un accesso facilitato alla U.O. di Riabilitazione per la valutazione fisiatrica e il programma riabilitativo personalizzato ambulatoriale e/o domiciliare.

Esiste inoltre da circa 2 anni la possibilità fattiva di ricovero, per casi particolari, in struttura riabilitativa dedicata.

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

La ricerca sulla patologia sta prospettando scenari immunologici del tutto nuovi e per il futuro ci aspettiamo la possibilità di personalizzare la terapia in maniera sempre più mirata, non solo in relazione alle caratteristiche intrinseche della malattia, ma anche all'età e allo stile di vita dei nostri pazienti. Ciò nell'ot-

tica di migliorare la qualità della vita dei pazienti che è fatta non solo dal trattamento farmacologico immunomodulante e/o soppressivo, ma anche dai vari farmaci sintomatici e dai servizi che la Comunità può mettere a disposizione.

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

Entrambi gli Ambulatori hanno partecipato a vari studi sperimentali per la SM dal 2002 al 2013:

- **studio COGIMUS:** *Cognitive impairment in Multiple Sclerosis*, studio osservazionale prospettico multicentrico per la valutazione comparativa delle funzioni cognitive in pazienti con Sclerosi Multipla *Relapsing Remitting* in trattamento con IFNβ;

- **studio SMART:** studio osservazionale prospettico multicentrico sulla valutazione dell'aderenza alla terapia con immunomodulanti in pazienti con diagnosi di Sclerosi Multipla;
- **studio AGORÀ:** approcci diagnostici e terapeutici nella Sclerosi Multipla: studio italiano, multicentrico, osservazionale retrospettivo, indipendente;
- **studio DEFENCE:** valutazione della perdita assonale tramite tomografia a coerenza ottica in pazienti, *naïve* da terapia, affetti da Sclerosi Multipla *Relapsing Remitting* e in tratta-

mento con due diversi dosaggi di interferone;

- **studio POSIDONIA:** studio osservazionale della durata di 12 mesi, prospettico, che valuta l'impatto del trattamento con DMTs (*Disease Modifying Therapies*) sui disturbi dell'umore nei pazienti che hanno ricevuto una diagnosi recente di Sclerosi Multipla.

Quali sviluppi prevedete ci possano essere, per il Vostro Centro, nel prossimo futuro?

Nel corso degli anni entrambi gli Ambulatori hanno avuto un af-

flusso crescente di pazienti, rappresentando in tal modo uno stimolo costante ad ottimizzare i percorsi diagnostici terapeutico-assistenziali (PDTA), con attenzione alle prestazioni fornite e all'aggiornamento scientifico. Le criticità sono rappresentate spesso dalla condivisione dell'infermiere con altri ambulatori e dalla necessità di incrementare la presenza di uno psicologo dedicato (attualmente volontario), utile sia per valutazioni neuropsicologiche che per finalità di sostegno nei casi necessari, sia per i pazienti che i familiari ■



Membri dell'U.O. di Neurologia AV5. Da sinistra: Claudia Farnesi (Infermiera Professionale), Dott.ssa Gabriella Cacchiò (Responsabile Ambulatorio SM Ascoli Piceno), Romina Caponi (Infermiera Professionale), Dott. Michele Ragno (Direttore U.O. di Neurologia AV5), Dott.ssa Sara Tiberi (Psicologa), Dott. Giordano D'Andreamatteo (Responsabile Ambulatorio SM San Benedetto del Tronto).

Infarto miocardico e sclerosi multipla

Maurizio Maddestra

Centro Sclerosi Multipla, Ospedale di Lanciano (CH)

Introduzione

Diversi studi hanno rivelato l'alta prevalenza di malattie cardiovascolari nei pazienti con sclerosi multipla (SM), dimostrando che il rischio di cardiopatia ischemica è aumentato in questa popolazione ⁽¹⁾. Il problema della comorbidità con l'infarto miocardico (IM) è importante nella SM perché aumenta il rischio di malattia vascolare cerebrale e periferica e, soprattutto, perché correla con una maggiore progressione della disabilità ⁽²⁾. Anche il rischio di mortalità è associato con la comorbidità cardiovascolare. La sopravvivenza nella SM è migliorata nel tempo, ma è rimasta inferiore a quella della popolazione generale ⁽³⁻⁵⁾; rimane una mediana di 7 anni inferiore a quella della popolazione generale comparata per età, sesso e *status* socio-economico. Almeno il 50% dei decessi nella popolazione affetta da SM è dovuto a cause concorrenti ⁽⁶⁾. Diverse comorbidità sono coinvolte ma la depressione, il diabete e l'IM contribuiscono in maniera prevalente. In Alberta, una provincia del Canada occidentale, l'infarto del miocardio

è stata la causa principale di decesso nella SM nel periodo 2000-2009 ⁽⁷⁾. Inoltre, la presenza di una malattia cardiaca potrebbe influenzare la sicurezza nell'uso dei nuovi farmaci modificanti il decorso della malattia (DMDs, *Disease-Modifying Drugs*). Quindi è importante che il rischio di IM nella SM venga meglio caratterizzato. Molti studi suggeriscono come diabete, ipertensione e iperlipidemia siano comuni nella SM ⁽⁸⁻¹⁰⁾ e queste condizioni sono associate sicuramente ad aumento del rischio di IM anche nei pazienti affetti da SM ⁽¹¹⁾. La prevalenza di diabete mellito nei pazienti affetti da SM varia dal 6,75% all'8,57%. Alcune *review* riportano che la prevalenza del diabete mellito nei pazienti con SM, comunque, è sostanzialmente simile alla popolazione generale ⁽⁹⁾. La stima di prevalenza dell'iperlipidemia nei pazienti affetti da SM è del 10-11%, anch'essa pressoché simile alla popolazione generale ⁽⁹⁾. La stima di prevalenza dell'ipertensione arteriosa nei pazienti affetti da SM è sommariamente del 18-19% e la maggior parte degli studi riguardanti l'ipertensione arteriosa in pazienti con SM

ha concluso che l'incidenza è simile a quella della popolazione generale. Marrie *et al.* hanno riportato che il 30% di 8.983 pazienti con SM erano ipertesi, percentuale comunque simile a quella popolazione di confronto ⁽²⁾. Sulla base di questa revisione sistematica, ipertensione, iperlipidemia e diabete sono ragionevolmente comuni nella popolazione affetta da SM. Inoltre, risulta che le persone affette da SM hanno una prevalenza maggiore di fumo, sovrappeso e obesità rispetto alla popolazione generale (circa il 50% dei pazienti affetti da SM risultano in sovrappeso o obesi) ⁽¹²⁾. Inoltre i livelli di attività fisica sono più bassi, anche all'inizio della malattia, quando la disabilità è lieve. Grado di invalidità e progressione della malattia sono associati alla ridotta attività fisica ⁽¹³⁾. Da ricordare, inoltre, che diversi studi clinici hanno rilevato che i livelli di omocisteinemia (altro fattore di rischio vascolare) sono più elevati nei pazienti affetti da SM rispetto ai controlli sani, in assenza di carenza di vitamina B12 e/o di folati e in assenza di mutazione dell'enzima metilen-tetraidrofolato reduttasi (MTHFR) ⁽¹⁴⁾.

Cardiopatia ischemica

Alcuni studi hanno riportato che l'incidenza di IM in coorti di pazienti affetti da SM varia da 236 a 275 per 100.000 abitanti. Le persone con SM nella fascia d'età più bassa presentano un sostanziale aumento del rischio di IM che si attenua in età avanzata. Infatti, i tassi di incidenza età-specifici differiscono tra le popolazioni: in quelli di età compresa tra i 20 e i 44 anni, l'incidenza di IM è del 59% più alta che nella popolazione di confronto (IRR 1.59; 1.19-2.11); mentre non emergono sostanziali differenze per quelli con età > di 60 anni (IRR 1.01; 0.97-1.06) ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

L'associazione tra sclerosi multipla e infarto miocardico può riflettere fattori ambientali e genetici condivisi o secondari alla SM. Fumo, obesità e inattività fisica possono aumentare il rischio di IM e le persone con SM hanno più probabilità di fumare, essere sovrappeso o obese e di essere meno attive fisicamente rispetto alla popolazione generale ⁽¹⁸⁾.

Un aumento del rischio di IM potrebbe anche essere una conseguenza dei trattamenti usati per la SM. L'uso di glucocorticoidi e mitoxantrone è dimostrato essere associato ad un aumento del rischio di malattie cardiovascolari.

I tassi più alti di IM, comunque, riscontrati nelle persone di età < 60 anni non è completamente spiegato dalla presenza di fattori di rischio tradizionali; la patologia stessa sembra aumentare autonomamente il rischio di malattia cardiovascolare, così come già dimostrato per altre patologie immuno-mediate, come l'artrite reumatoide e la psoriasi ^(19,20).

L'aumento significativo osservato del rischio di infarto miocardico tra i pazienti con SM, rispetto ai soggetti di controllo, determina la necessità di un'attenta sorveglianza e di garantire tutte le misure di prevenzione per le malattie cardiovascolari ■

Bibliografia

- Jadidi E, Mohammadi M, Moradi T. High risk of cardiovascular diseases after diagnosis of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2013;19(10):1336-40.
- Marrie RA, Rudick R, Horwitz R, et al. Vascular comorbidity is associated with more rapid disability progression in multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 74 (13):1041-7.
- Brønnum-Hansen H, Koch-Henriksen N, Stenager E. Trends in survival and cause of death in Danish patients with multiple sclerosis. *Brain.* 2004;127(Pt 4): 844-50.
- Llorca J, Guerrero-Alonso P, Prieto-Salceda D. Mortality trends of multiple sclerosis in Spain, 1951-1997: an age period-cohort analysis. *Neuroepidemiology* 2005;24(3):129-34.
- Ekestern E, Lebhart G. Mortality from multiple sclerosis in Austria 1970-2001: dynamics, trends, and prospects. *Eur J Neurol.* 2004;11(8):511-20.
- Marrie RA, Elliott L, Marriott J, et al. Effect of comorbidity on mortality in multiple sclerosis. *Neurology* 2015; 85(3): 240-7.
- Svenson L, Schopflicher D, Warren S, Warren K. Cause of death among individuals with multiple sclerosis in Alberta, Canada. *Mult Scler.* 2011;17(Suppl.10):S82.
- Marrie RA, Horwitz R, Cutter G, et al. Comorbidity, socioeconomic status, and multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2008; 14(8):1091-8.
- Marrie R, Yu B, Leung S, et al; CIHR Team in Epidemiology and Impact of Comorbidity on Multiple Sclerosis. Rising prevalence of vascular comorbidities in MS: validation of administrative definitions for diabetes, hypertension, hyperlipidemia. *Mult Scler.* 2012; 18(9):1310-9.
- Marrie RA, Yu BN, Leung S, et al; CIHR Team in Epidemiology and Impact of Comorbidity on Multiple Sclerosis. The utility of administrative data for surveillance of comorbidity in multiple sclerosis: a validation study. *Neuroepidemiology.* 2012;40(2):85-92.
- Redelings MD, McCoy L, Sorvillo F. Multiple sclerosis mortality and patterns of comorbidity in the United States from 1990 to 2001. *Neuroepidemiology.* 2006;26(2):102-7.
- Khurana SR, DiGiacomo AM, Rohini V, et al. Prevalence of overweight and obesity among Veterans with multiple sclerosis. *Int J MS Care.* 2006;8:59.
- Ranadive SM, Yan H, Weikert M, et al. Vascular dysfunction and physical activity in multiple sclerosis. *Med Sci Sports Exerc.* 2012;44(2):238-43.
- Ansari R, Mahta A, Mallack E, Luo JJ. Hyperhomocysteinemia and neurologic disorders: a review. *J Clin Neurol.* 2014;10(4):281-8.
- Marrie RA, Fisk J, Tremlett H, et al; CIHR Team in the Epidemiology and Impact of Comorbidity on Multiple Sclerosis. Differing trends in the incidence of vascular comorbidity in MS and the general population. *Neurol Clin Pract.* 2016;6(2):120-128.
- Marrie RA, Reider N, Cohen J, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of cardiac, cerebrovascular, and peripheral vascular disease in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2015;21(3):318-31.
- Marrie RA, Yu BN, Leung S, et al. Prevalence and incidence of ischemic heart disease in multiple sclerosis: a population-based validation study. *Mult Scler Relat Disord.* 2013;2(4):355-61.
- Motl RW, McAuley E, Snook EM. Physical activity and multiple sclerosis: a meta-analysis. *Mult Scler.* 2005;11(4): 459-63.
- Crowson CS, Nicola PJ, Kremers HM, et al. How much of the increased incidence of heart failure in rheumatoid arthritis is attributable to traditional cardiovascular risk factors and ischemic heart disease? *Arthritis Rheum.* 2005;52(10):3039-44.
- Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA.* 2006;296 (14):1735-41.

Nuovi dati di efficacia e di *safety* di Cladribina.

Fino a 10 anni di dati di *follow-up* confermano il profilo di sicurezza di Cladribina



a cura della Redazione

In occasione del 34° Congresso dell'*European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis* (ECTRIMS) (Berlino, 10-12 ottobre 2018) sono stati presentati i dati basati su *real world* ed evidenze cliniche che dimostrano la sicurezza e l'efficacia di Cladribina e confermano il positivo profilo rischio/beneficio del trattamento orale, assunto per un massimo di 20 giorni nell'arco di due anni. Secondo quanto rilevato dall'analisi integrata dei dati dei pazienti coinvolti negli studi CLARITY, CLARITY EXT e ORACLE-MS, a cui si aggiungono due anni di dati derivati dal registro a lungo termine PREMIERE, il profilo degli eventi avversi emergenti

dal trattamento (TEAE, *Treatment Emergent Adverse Events*) associati a Cladribina in pazienti con sclerosi multipla recidivante (RMS, *Relapsing Multiple Sclerosis*) è stato confermato senza ulteriori novità relativamente alla *safety* del farmaco. L'analisi integrata si riferisce a pazienti che sono stati seguiti fino a 10 anni¹ (a 923 pazienti è stata somministrata Cladribina al dosaggio di 3,5 mg/kg mentre a 641 pazienti è stato somministrato un placebo). Nell'ambito di questa analisi, una panoramica di dati di *safety* post-approvazione fino a luglio 2018 ha inoltre dimostrato l'assenza di nuove segnalazioni su *safety* o tollerabilità per Cladribina.





Prof.
GAVIN
GIOVANNONI

A mio avviso, abbiamo inaugurato l'era delle terapie di immuno-ricostruzione (IRT, Immune Reconstitution Therapies) per la sclerosi

multipla, che prevedono una somministrazione a cicli, pur avendo un'efficacia di gran lunga più duratura rispetto al periodo di dosaggio, ha affermato il Prof. Gavin Giovannoni, *Lead Investigator* degli Studi CLARITY e *Chair of Neurology* alla *Barts and The London School of Medicine and Dentistry* (UK).

I nuovi dati presentati all'ECTRIMS hanno indicato che Cladribina garantisce un'efficacia sostenuta che va ben oltre il periodo di somministrazione, senza far riscontrare nuove segnalazioni di sicurezza nel lungo termine.

Le analisi *post-hoc* dello studio CLARITY EXT dopo 20 giorni di trattamento con Cladribina 3,5 mg/kg agli Anni 1 e 2 mostrano il mantenimento dello status NEDA-3 annuale (*No Evidence of Disease Activity*) nei pazienti trattati con Cladribina compresse da 3,5 mg/kg o mediante placebo fino alla fine dell'Anno 4². Sono disponibili, inoltre, un'analisi della scala EDSS (*Expanded*

Disability Status Scale) e *outcomes* clinici e di Risonanza Magnetica (RM) nei pazienti con elevata attività di malattia. Un'ulteriore analisi *post-hoc* dei dati derivati dallo studio CLARITY ha indicato che l'efficacia di Cladribina rispetto a recidive e RM non sembra essere influenzata dall'età, in coerenza con i risultati di analoghe analisi svolte in precedenza. I dati del presente

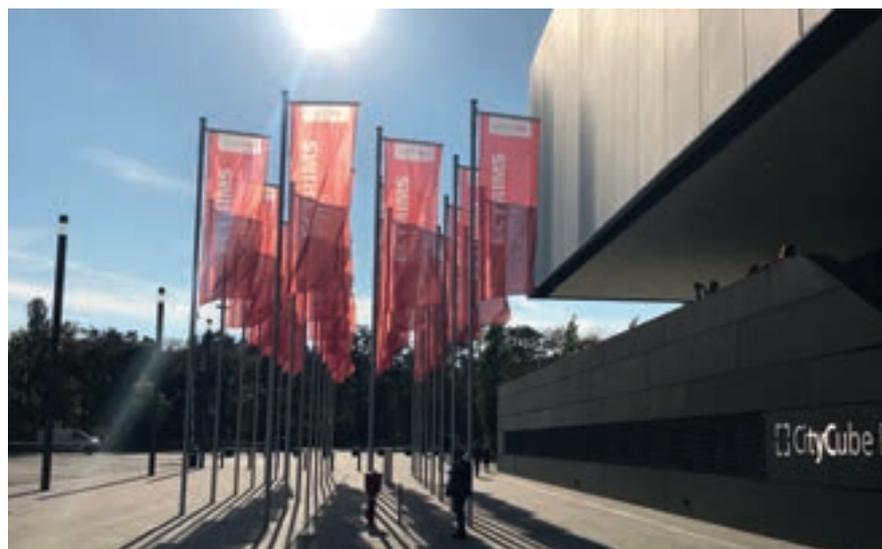
studio hanno dimostrato la riduzione delle recidive qualificanti nei pazienti affetti da sclerosi multipla recidivante sia con età inferiore che superiore a 45 anni. Quanto alle misure RM, i dati hanno dimostrato che il numero di lesioni cumulative (nuove lesioni T1 Gd⁺ e lesioni attive T2) alla 96^a settimana è risultato ridotto con Cladribina vs placebo in entrambe le fasce di età³.



Dott.
LUCIANO
ROSSETTI

I dati presentati in occasione dell'ECTRIMS 2018 evidenziano il nostro continuo impegno mirato a comprendere il profilo rischio/beneficio a lungo termine di Cladribina, ha dichiarato il Dott. Luciano Rossetti, *Head of Global R&D* per l'area di business biofarmaceutico di Merck.

Visto il numero sempre crescente di pazienti che possono usufruire di Cladribina a livello globale, diventa ancora più importante per noi investire nella ricerca scientifica per poter caratterizzare ulteriormente il profilo terapeutico del medicinale così da garantire un beneficio ottimale ai pazienti.



Bibliografia

1. Cook S, et al. Updated safety analysis of cladribine tablets in the treatment of patients with multiple sclerosis Presentation at ECTRIMS 2018 - Poster Session - Abstract P564
2. Vermersch P, et al. Sustained efficacy in relapsing remitting multiple sclerosis following switch to placebo treatment from cladribine tablets in patients with high disease activity at baseline Presentation at ECTRIMS 2018 - Poster Session - Abstract P1204
3. Giovannoni G, et al. An exploratory analysis of the efficacy of cladribine tablets 3.5mg/kg in patients with relapsing multiple sclerosis stratified according to age above and below 45 years in the CLARITY study Presentation at ECTRIMS 2018 - Poster Session - Abstract P1204

AGGIORNATI PER RIMANERE INFORMATO

Corsi FAD per Neurologi, Infermieri e Farmacisti

Medicina **personalizzata** nella **sclerosi multipla**

28 settembre
31 dicembre 2018

6 crediti ECM

OBIETTIVO FORMATIVO

Conoscenza e approfondimento delle tematiche relative alla medicina personalizzata nella sclerosi multipla, dalle scienze omiche al ruolo dei *big data* clinici e neuro-radiologici e della loro analisi computazionale per una corretta fenotipizzazione diacronica della malattia e del paziente mirata ad una terapia individuale efficace

FACULTY

Responsabile scientifico: Salvatore **COTTONE**, PALERMO

Laura **BOFFA**, ROMA – Giulia **MALLUCCI**, PAVIA – Francesca **VITETTA**, MODENA
Salvatore **LO FERMO**, CATANIA – Roberto **MARZIOLO**, CATANIA

L'attuale **scenario terapeutico** nella **SM**. Le nuove Linee Guida **evidence-based ECTRIMS/EAN**

15 ottobre
31 dicembre 2018

6 crediti ECM

OBIETTIVO FORMATIVO

Aggiornamento delle conoscenze e acquisizione di nuove competenze professionali sulle potenzialità di un approccio personalizzato al paziente affetto da sclerosi multipla, con *focus* sulle nuove terapie nelle diverse forme di SM e le nuove linee guida dell'*European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis* (ECTRIMS) e l'*European Academy of Neurology* (EAN)

FACULTY

Responsabile scientifico: Paola **PERINI**, PADOVA

Laura **BOFFA**, ROMA – Elisabetta **CAPELLO**, GENOVA – Giorgia **MANISCALCO**, NAPOLI
Mirko **PIOLA**, SARONNO (VA) – Roberto **MARZIOLO**, CATANIA

Per iscriversi ai corsi clicca sul seguente link www.mapyformazione.it/sm, compila e conferma la scheda di iscrizione. Entro 48 ore lavorative, riceverai una email di conferma dell'avvenuta iscrizione.

Ai corsi sono stati attribuiti **6 crediti formativi** per le categorie:

Medico Chirurgo (Neurologo), **Farmacista** (ospedaliero, territoriale), **Infermiere**, **Infermiere pediatrico**

Segreteria Organizzativa



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

Provider



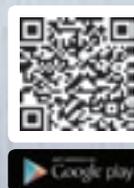
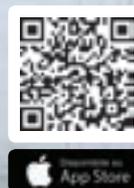
MAPHY Consulenza
& Servizi Sas
Viale G. Matteotti, 1 – 50121 Firenze
e-mail: info@mapyformazione.it
Tel. 055 2342566, Fax 055 4641420

Con il supporto non condizionante di

MERCK

STAY TUNED

AGGIORNAMENTI SULLA TERAPIA DELLA
SCLEROSI MULTIPLA A PORTATA DI CLICK



Collegati al sito della rivista www.smilejournal.it, oppure scarica l'*app* e sfoglia la rivista sui tuoi dispositivi!

MedMay
COMMUNICATION

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.
Comprese 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.

Criteri per l'inizio e la prosecuzione della terapia

La conta linfocitaria deve essere

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

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

Distribuzione della dose

La distribuzione della dose totale nei 2 anni di trattamento è riportata nella Tabella 1. Per alcuni intervalli di peso il numero di compresse può variare da una settimana di trattamento all'altra. L'uso di cladribina orale nei pazienti di peso inferiore a 40 kg non è stato studiato.

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)

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.

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

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

Uso concomitante di altri medicinali orali

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

Popolazioni particolari

Disfunzione renale

Non sono stati condotti studi specifici in pazienti con disfunzione renale. Nei pazienti con disfunzione renale lieve (clearance della creatinina compresa tra 60 e 89 mL/min), un aggiustamento della dose non è ritenuto necessario (vedere paragrafo 5.2).

La sicurezza e l'efficacia nei pazienti con disfunzione renale moderata o grave non sono state stabilite. Pertanto, MAVENCLAD è controindicato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.3).

Disfunzione epatica

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

Anziani

Negli studi clinici condotti con cladribina orale nella SM non sono stati inclusi pazienti di età superiore a 65 anni; pertanto, non è noto se questi pazienti rispondano diversamente dai pazienti più giovani.

Si raccomanda cautela quando MAVENCLAD è usato in pazienti anziani, considerata la frequenza potenzialmente maggiore di ridotta funzione epatica o renale, patologie concomitanti e altre terapie farmacologiche.

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

MAVENCLAD è per uso orale. Le compresse devono essere assunte con acqua e deglutite senza masticare. Le compresse possono essere assunte indipendentemente dai pasti.

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Infezione da virus dell'immunodeficienza umana (*human immunodeficiency virus, HIV*).

Infezione cronica attiva (tubercolosi o epatite).

Inizio del trattamento con cladribina in pazienti immunocompromessi, compresi i pazienti attualmente sottoposti a terapia immunosoppressiva o mielosoppressiva (vedere paragrafo 4.5).

Neoplasia maligna attiva.

Disfunzione renale moderata o grave (clearance della creatinina <60 mL/min) (vedere paragrafo 5.2).

Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Monitoraggio ematologico

Il meccanismo d'azione della cladribina è strettamente correlato alla riduzione della conta linfocitaria. L'effetto sulla conta linfocitaria è dose-dipendente.

Negli studi clinici sono anche state osservate riduzioni della conta dei 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 attivamente monitorata fino a che i valori non aumentino nuovamente.

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

Infezioni

La cladribina può ridurre le difese immunitarie e aumentare la probabilità di infezioni. Infezione da HIV, tubercolosi attiva e epatite attiva devono essere escluse prima di iniziare il trattamento con cladribina (vedere paragrafo 4.3).

Infezioni latenti, comprese tubercolosi o epatite, possono essere attivate. Occorre quindi effettuare uno screening per le infezioni latenti, in particolare tubercolosi ed epatite B e C, prima di iniziare la terapia nell'anno 1 e nell'anno 2. L'inizio del trattamento con MAVENCLAD deve essere rimandato fino a che l'infezione non sia stata adeguatamente trattata.

L'inizio della somministrazione di cladribina va posticipato anche nei pazienti con infezione acuta fino a che l'infezione non sia completamente sotto controllo. Si raccomanda particolare attenzione nei pazienti che non sono mai stati esposti al virus della Varicella zoster.

Nei pazienti negativi agli anticorpi si raccomanda la vaccinazione prima dell'inizio della terapia con cladribina. L'inizio del trattamento con MAVENCLAD deve essere rinviato di 4-6 settimane, in modo da raggiungere il pieno effetto della vaccinazione. L'incidenza di Herpes zoster è risultata maggiore nei pazienti trattati con cladribina.

Se la conta linfocitaria scende sotto 200 cellule/mm³, va presa in considerazione una profilassi anti-Herpes secondo gli standard locali finché perdura la linfopenia di grado 4 (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti con conta linfocitaria inferiore a 500 cellule/mm³ devono essere attivamente monitorati riguardo a segni e sintomi suggestivi di infezioni, in particolare da Herpes zoster. In presenza di tali segni e sintomi deve essere iniziato un trattamento anti-infettivo come da indicazione clinica. L'interruzione o il rinvio del trattamento con MAVENCLAD deve essere preso in considerazione fino alla risoluzione appropriata dell'infezione.

Sono stati segnalati casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva (LMP) in pazienti affetti da leucemia a cellule capellute trattati con cladribina parenterale con un diverso regime terapeutico. Nella banca dati degli studi clinici sulla cladribina nella SM (1.976 pazienti, 8.650 anni paziente) non è stato segnalato alcun caso di LMP. Tuttavia, prima di iniziare il trattamento con MAVENCLAD deve essere effettuata una risonanza magnetica per immagini (RMI) basale (in genere entro 3 mesi).

Neoplasie maligne

Negli studi clinici sono stati osservati più frequentemente eventi di neoplasie maligne nei pazienti trattati con cladribina rispetto ai pazienti che ricevevano placebo (vedere paragrafo 4.8).

MAVENCLAD è controindicato nei pazienti con SM affetti da neoplasie maligne attive (vedere paragrafo 4.3).

Nei pazienti con neoplasie maligne pregresse va effettuata una valutazione individuale del rapporto rischio-beneficio prima di iniziare il trattamento con MAVENCLAD.

I pazienti trattati con MAVENCLAD devono essere avvisati di seguire le linee guida standard per lo screening oncologico.

Contraccezione

Prima di iniziare il trattamento, sia nell'anno 1 che nell'anno 2, le donne in età fertile e gli uomini che potrebbero generare un figlio devono essere informati in merito ai possibili rischi gravi per il feto e alla necessità di usare misure contraccettive efficaci (vedere paragrafo 4.6).

Le donne in età fertile devono prevenire la gravidanza usando misure

contraccettive efficaci durante il trattamento con cladribina e almeno nei 6 mesi successivi all'assunzione dell'ultima dose (vedere paragrafo 4.5).

I pazienti di sesso maschile devono adottare misure precauzionali per evitare una gravidanza della loro partner durante il trattamento

con cladribina e almeno nei 6 mesi successivi all'assunzione dell'ultima dose.

Trasfusioni di sangue

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

Passaggio al e dal trattamento con cladribina

Nei pazienti precedentemente trattati con medicinali immunomodulanti o immunosoppressivi, si deve tener conto del meccanismo d'azione e della durata dell'effetto di questi medicinali prima di iniziare il trattamento con MAVENCLAD (vedere paragrafo 4.2).

Un potenziale effetto additivo sul sistema immunitario va tenuto in considerazione anche quando medicinali di questo tipo vengono utilizzati dopo il trattamento con MAVENCLAD (vedere paragrafo 4.5). In caso di passaggio da un altro medicinale per la SM va effettuata una RMI al basale (vedere precedente sottoparagrafo "Infezioni").

Disfunzione epatica

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

Intolleranza al fruttosio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

Medicinali immunosoppressivi

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

Altri medicinali modificanti la malattia

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

Medicinali ematotossici

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

Vaccini vivi o vivi attenuati

Il trattamento con MAVENCLAD non deve essere iniziato nelle 4-6 settimane successive a una vaccinazione con vaccini vivi o attenuati, a causa del rischio di infezione vaccinica attiva.

Una vaccinazione con vaccini vivi o attenuati va evitata durante e dopo il trattamento con cladribina finché la conta leucocitaria non rientra nei limiti della norma.

Inibitori potenti delle molecole di trasporto ENT1, CNT3 e BCRP

A livello dell'assorbimento della cladribina, l'unica eventuale via di interazione di rilievo clinico sembra essere quella della proteina di resistenza del carcinoma mammario (*breast cancer resistance protein*, BCRP o ABCG2). L'inibizione della BCRP nel tratto gastrointestinale può aumentare la biodisponibilità orale e l'esposizione sistemica della cladribina. Gli inibitori noti della BCRP, che possono modificare del 20% la farmacocinetica dei substrati della BCRP *in vivo*, comprendono eltrombopag.

Gli studi *in vitro* indicano che la cladribina è un substrato della proteina

di trasporto nucleosidica equilibrativa (*equilibrative nucleoside transporter*, ENT1) e della proteina di trasporto nucleosidica concentrativa (*concentrative nucleoside transporter*, CNT3). Di conseguenza, la biodisponibilità, la distribuzione intracellulare e l'eliminazione renale della cladribina possono teoricamente essere alterate dagli inibitori potenti delle molecole di trasporto ENT1 e CNT3 come dilazep, nifedipina, nimodipina, cilostazol, sulindac o reserpina.

Tuttavia, è difficile prevedere gli effetti netti in termini di potenziali alterazioni dell'esposizione alla cladribina. Benché la rilevanza clinica di tali interazioni non sia nota, si raccomanda di evitare la somministrazione concomitante degli inibitori potenti di ENT1, CNT3 o BCRP durante i 4-5 giorni di somministrazione con cladribina. Qualora non fosse possibile evitare la co-somministrazione, si consideri l'impiego concomitante di medicinali alternativi con azione inibitoria delle molecole di trasporto ENT1, CNT3 o BCRP minima o assente. Se anche questo non fosse possibile, si raccomanda una riduzione della dose dei medicinali contenenti queste sostanze al minimo necessario, la loro somministrazione a distanza e un attento monitoraggio del paziente.

Induttori potenti dei trasportatori BCRP e P-gp

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

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 dermatomeroico.

Molto raro: Tubercolosi (vedere paragrafo 4.4).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto comune: linfopenia.

Comune: riduzione della conta dei neutrofilii.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: eruzione cutanea, alopecia.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Linfopenia

Negli studi clinici, il 20–25% dei pazienti trattati con una dose cumulativa di cladribina di 3,5 mg/kg in 2 anni in monoterapia ha sviluppato una linfopenia transitoria di grado 3 o 4. Una linfopenia di grado 4 è stata osservata in meno dell'1% dei pazienti.

La percentuale maggiore di pazienti con linfopenia di grado 3 o 4 è stata osservata in entrambi gli anni 2 mesi dopo la prima dose di cladribina (4,0% e 11,3% dei pazienti con linfopenia di grado 3 rispettivamente nell'anno 1 e nell'anno 2,0% e 0,4% di pazienti con linfopenia di grado 4 rispettivamente nell'anno 1 e nell'anno 2).

È atteso che, nella maggior parte dei pazienti, la conta linfocitaria ritorni a valori normali o a una linfopenia di grado 1 entro 9 mesi.

Per ridurre il rischio di linfopenia severa, la conta linfocitaria deve essere determinata prima, durante e dopo il trattamento con cladribina (vedere paragrafo 4.4) e devono essere seguiti criteri rigorosi per l'inizio e la prosecuzione del trattamento con cladribina (vedere paragrafo 4.2).

Neoplasie maligne

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come>

segnalare-una-sospetta-reazione-avversa

4.9 Sovradosaggio

Vi è un'esperienza limitata con il sovradosaggio di cladribina orale. È noto che la linfopenia è dose-dipendente (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Nei pazienti che sono stati esposti a un sovradosaggio di cladribina si raccomanda un monitoraggio particolarmente stretto dei parametri ematologici. Non è noto alcun antidoto specifico per il sovradosaggio di cladribina. Il trattamento consiste in una attenta osservazione del paziente e nelle misure di supporto adeguate.

Può essere necessario prendere in considerazione l'interruzione del trattamento con MAVENCLAD.

A causa della rapida e ampia distribuzione intracellulare e tissutale, è improbabile che l'emodialisi consenta di eliminare la cladribina in misura significativa.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori selettivi, codice ATC: L01BB04

Meccanismo d'azione

La cladribina è un analogo nucleosidico della 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 scansione 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 linfoidale e ematopoietico.

Altri organi bersaglio dopo una somministrazione di durata maggiore (14 cicli) di cladribina in scimmie per via sottocutanea sono stati i reni (cariomegalia dell'epitelio tubulare renale), le ghiandole surrenali (atrofia della corteccia e riduzione della vacuolazione), il tratto gastrointestinale (atrofia della mucosa) e i testicoli. Effetti sui reni sono stati anche osservati nei topi.

Mutagenicità

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

Cancerogenicità

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

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

■ Nello studio di cancerogenesi a breve termine in topi Tg rash2 non è stato osservato alcun aumento associato alla cladribina dell'incidenza di malattie linfoproliferative o tumori di altro tipo a tutte le dosi studiate fino a 30 mg/kg al giorno (equivalente a circa 25 volte l'esposizione attesa nell'uomo nell'AUC in pazienti che assumono la dose massima giornaliera di 20 mg di cladribina).

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

Tossicità della riproduzione

Mentre non sono stati osservati effetti sulla fertilità femminile, sulla funzione riproduttiva e sulle condizioni generali della prole, la cladribina si è dimostrata embriofetale se somministrata a topi in gravidanza e teratogena nel topo (anche dopo trattamento dei soli maschi) e nel coniglio. Gli effetti embriofetali e teratogeni osservati sono coerenti con il meccanismo farmacologico della cladribina.

In uno studio di fertilità su topi maschi sono state osservate malformazioni fetali con agenesia di parti dell'appendice/delle appendici distali dell'omero e/o del femore. L'incidenza di feti colpiti in questo studio è stata compresa nell'intervallo di incidenza spontanea di amelia e focomelia in questo ceppo di topi.

Tuttavia, considerata la genotossicità della cladribina, non possono essere esclusi effetti mediati dai maschi in termini di potenziali

alterazioni genetiche degli spermatozoi in fase di differenziazione. La cladribina non ha alterato la fertilità dei topi maschi, ma sono stati osservati effetti sul testicolo: peso testicolare ridotto e aumento degli spermatozoi non mobili.

Anche nella scimmia sono state osservate degenerazione testicolare e riduzione reversibile degli spermatozoi con motilità progressiva rapida. All'esame istologico è stata osservata degenerazione testicolare soltanto in una scimmia maschio in uno studio di tossicità della durata di 1 anno con somministrazione sottocutanea.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Idrossipropilbetadex (2-idrossipropil- β -ciclodestrina)
Sorbitolo
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

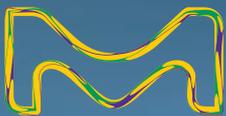
Data della prima autorizzazione: 22 agosto 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

07/2018

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

Mavenclad 10 mg
Classe C(nn) RNRL
6 compresse
Prezzo al pubblico vigente € 28.063,20



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/NONNY/0318/0007 - 23/03/2018



Informazioni
e consigli



Device



Assistenza

REBINFO.IT
ogni giorno,
al fianco
del paziente



Servizi

Rebinfo
Dal 2004 sempre con te



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

MERCK

Efficacia

Clinica

sostenuta per almeno 4 anni

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

