

S m I L E

Sclerosi Multipla

Informazione Letteratura Evidenze

TRIMESTRALE DI
INFORMAZIONE SULLA
SCLEROSI MULTIPLA

ANNO 2
SUPPLEMENTO
N. 4 - 2018

Highlights dal 34° Congresso ECTRIMS

Berlino, 10-12 ottobre 2018

Vincenzo Brescia Morra

86



L'intervista a... Dott.ssa Alessia Di Sapio

Centro SM Ospedale Regina Montis Regalis,
ASL CN1, Mondovì (Cuneo)

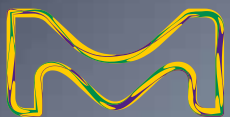
100

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

Roma, 27-30 ottobre 2018

a cura della Redazione

104



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/NOINI/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



Sclerosi Multipla Informazione Letteratura Evidenze

www.smilejournal.it

TRIMESTRALE DI INFORMAZIONE
SULLA SCLEROSI MULTIPLAANNO 2 - **SUPPLEMENTO N. 4 - 2018****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 dicembre 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



Speciale Congressi

**Highlights dal 34° Congresso ECTRIMS**

Berlino, 10-12 ottobre 2018

Vincenzo Brescia Morra

86

L'intervista a... Dott.ssa Alessia Di Sapio

Centro SM Ospedale Regina Montis Regalis,
ASL CN1, Mondovì (Cuneo)

100

**Highlights dal XLIX Congresso della Società Italiana di Neurologia (SIN)**

Roma, 27-30 ottobre 2018

a cura della Redazione

104

Highlights dal 34° Congresso ECTRIMS

Berlino, 10-12 ottobre 2018

Vincenzo Brescia Morra

Dipartimento di Neuroscienze, Università Federico II, Napoli

Quasi 10mila professionisti da oltre 100 Paesi. Queste, in sintesi, le cifre del rinnovato successo del Congresso dell'*European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis* (ECTRIMS) svoltosi quest'anno a Berlino. Ricercatori, clinici e vari *stakeholders* hanno condiviso esperienze e novità in tutte le aree della sclerosi multipla (SM): dalla genetica all'anatomo-patologia, dall'epidemiologia all'immunologia e, soprattutto, alla terapia.

Aperto, in sessione plenaria, da un'interessante lettura magistrale del Prof. Alastair Compston (Università di Cambridge, UK) sulla storia e il futuro della SM (*Multiple sclerosis in the digital age: 'seeing through a glass darkly'*), il Congresso ha dato ampio spazio al tumultuoso sviluppo di informatica e bioingegneria, con interessanti sessioni su analisi multiomiche, processazione dei *big data*, elaborazione di algoritmi predittivi diagnostico-te-

rapeutici, *imaging* molecolare, robotica e automazione in medicina. Prima di una rapida rassegna di alcune presentazioni di particolare interesse per il loro impatto clinico, meritano una segnalazione due importanti *highlights* emersi in ambito congressuale, ovvero:

- i progressi nell'individuazione di validi biomarcatori prognostici, con *focus* particolare sui neurofilamenti leggeri (NFL) di cui si è discusso tra l'altro in due Simposi, organizzati con il supporto non condizionante di Biogen (*Data, Analysis, Technology, Application - De-*





Nel sito del Congresso (<https://www.ectrimscongress.eu/2018.html>) sono disponibili *abstracts*, *webcasts* ed *ePosters* navigabili e scaricabili. I link inseriti nel testo rimandano di regola al solo *abstract* del contribuuto.

Per un'accesso completo ai contenuti della Online Library è necessaria la registrazione, rapida e gratuita.

velopments on the frontiers of MS) e di Novartis (*Committing to patients, impacting individuals: towards an individualised approach for patients with MS*), e in una Sessione Scientifica (*Predicting the course of newly diagnosed patients: insights from cohorts*), dove se ne è ipotizzata una prossima implementazione nella pratica clinica per la fenotipizzazione del paziente e il monitoraggio della risposta terapeutica. Gli NFL sono in effetti considerati espressione diretta di danno assonale infiammatorio acuto e precoce ed il loro incremento nel liquor/siero è correlato ad *outcomes* di infiammazione (lesioni captanti gadolinio all'*imaging* di risonanza

magnetica - MRI) ed appare predittivo di più rapida conversione da sindrome clinicamente isolata (CIS) a SM recidivante-remittente conclamata (SM-RR) e di disabilità a lungo termine;

- l'importanza del coinvolgimento attivo della persona-paziente nella gestione della malattia, della promozione dei suoi diritti e dell'attenzione da riservare ai PRO (*Patient Reported Outcomes*, esiti riferiti dal paziente) e ai dati del mondo reale (RWD, *Real Word Data*) nella valutazione dell'efficacia di ogni intervento terapeutico.

Si segnala, a tal proposito, il sempre affollato stand dell'*European Multiple Sclerosis Platform - The voice of people with MS in Europe* (www.emsp.org), con aggiornamenti sullo sviluppo del Progetto *Multiple Sclerosis Data Alliance* (MSDA), in collaborazione con l'Università di Gottingen (Germania) e il cui programmatico claim è: "*better data for better decision making, a multi-stakeholder approach*".

Cladribina. Nuove conferme di efficacia e sicurezza

Nuove analisi dei *trials* registrativi confermano l'efficacia nella *real life* (*effectiveness*) di cladribina nel ridurre le recidive e la progressione della disabilità nella SM recidivante-remittente (SM-RR). Cladribina appare efficace in pazienti di differente età e differente attività di malattia. In particolare, analisi *post-hoc* dello studio CLARITY¹ e della sua fase di estensione a 4 anni (CLARITY EXT) hanno dimostrato che cladribina (allo schema posologico approvato, ovvero massimo 20 giorni di terapia orale nei primi due anni)²:

- riduce significativamente a 2 anni (settimana 96) la frequenza di recidive, incluse quelle gravi. La riduzione del rischio (rispetto al placebo) è infatti del 63% per le recidive che richiedono ospedalizzazione e del 62% per quelle da trattare con steroidi (Poster P549);
- ha efficacia duratura (Poster P894), con stato NEDA-3 (*No Evidence of Disease Activity* per assenza di recidive, assenza di progressione della disabilità a 6 mesi valutata con EDSS, assenza di lesioni T1 gadolinio-positivo e T2 attive all'*imaging* di risonanza magnetica) che persiste nel tempo anche nei pazienti randomizzati a placebo nella fase di estensione, in percentuali (46% a 4 anni, 35% a 5 anni dall'arruolamento iniziale) non significativamente differenti da quelle osservate nel braccio sottoposto ad un secondo ciclo di cladribina (48% a 4 e 5 anni).

POSTER P549

Schippling S., et al. CLARITY: an analysis of severity and frequency of relapses in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets or placebo.

Introduction: In the CLARITY study, treatment with Cladribine Tablets 3.5 mg/kg (CT3.5) showed strong efficacy vs placebo (PBO) over 2 years in patients with relapsing multiple sclerosis (MS).

Objective: The effect of CT3.5 on the rate and severity of relapses (using hospitalisation and steroid use as proxy indicators), and the effect of adjusting for covariates was evaluated in post hoc analyses.

Methods: Qualifying relapse was defined by Kurtzke Functional Score status and specified clinical parameters. Qualifying relapse relative risk (RR) was estimated for patients treated with CT3.5 (N=433) and PBO (N=437) at Weeks 24, 48 and 96 by Poisson regression with treatment and various alternating covariates (gender, age, age at time of diagnosis, disease duration, and pre-treatment) as main effects and by adding treatment by covariate interaction effects. All relapses were also analysed; analyses were post hoc and exploratory.

Results: Risk of qualifying relapse was significantly lower for CT3.5 vs PBO at Weeks 24, 48 (both $p < 0.001$) and Week 96 (Week 96: RR 0.42 [95%

confidence interval (CI) 0.34, 0.53]; $p < .0001$). RR of all relapses (Week 96; CT3.5 vs PBO) was 0.43 [95%CI 0.37, 0.51]; $p < .0001$. Annualised relapse rates for PBO and CT3.5 were 0.35 and 0.15, (qualifying) and 0.63 and 0.27 (all relapses), respectively. Compared to PBO, the CT3.5 group had a significantly reduced risk of qualifying relapses leading to hospitalisation at all timepoints (Week 96 RR 0.41 [95%CI 0.29, 0.57]; $p < .0001$) and qualifying relapses leading to steroid treatment (Week 96 RR 0.41 [95%CI 0.32, 0.53]; $p < .0001$). Risk reduction of all relapses for hospitalisation and steroid use were 63% and 62%, respectively (Week 96). Both age at time of diagnosis ($p = 0.0011$) and prior use of disease modifying drugs ($p = 0.0002$) had a significant effect on qualifying relapse rate by Week 96 when added separately to the model. Gender had a marginal effect ($p = 0.0783$) while disease duration had no effect ($p = 0.8770$). None of the covariates influenced the RR of qualifying relapse for CT3.5 vs PBO at Week 96.

Conclusions: The RR of qualifying relapse (and all relapses) was consistently and significantly lower in the CT3.5 group, vs. PBO, for every timepoint (Weeks 24, 48 and 96), including severe relapses requiring hospitalisation or steroid treatment. After adjusting for covariates, the treatment benefit of CT3.5 vs PBO was not diminished by any of these model adjustments.

¹ Lo studio CLARITY (Cladribine Tablets Treating MS Orally) e la sua fase di estensione (CLARITY extension) fanno parte del programma di sviluppo del farmaco che include anche gli studi ORACLE-MS (Oral Cladribine in Early MS) e ONWARD (Oral Cladribine Added ON).

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

POSTER P894

Giovannoni G, et al. Durability of NEDA-3 status in patients with relapsing multiple sclerosis receiving cladribine tablets: CLARITY extension.

Introduction: In the CLARITY study, Cladribine Tablets 3.5 mg/kg (CT3.5) showed strong efficacy vs placebo (PBO) over 2 years in patients with relapsing multiple sclerosis (RMS). No Evidence of Disease Activity-3 (NEDA-3) status was achieved in significantly more patients receiving CT3.5 than those receiving PBO (47% and 17%, respectively $p < 0.0001$). Efficacy in patients receiving CT3.5 in CLARITY was maintained in Years 3 and 4 when patients were randomised to PBO in CLARITY Ext after a variable bridging interval of up to 116 weeks duration when patients were not treated with Cladribine Tablets.

Objective: Post hoc analysis to determine NEDA-3 status in patients who received CT3.5 in CLARITY and who were then treated with PBO (CP3.5) or CT3.5 (CC7) in CLARITY Ext.

Methods: Patients were retrospectively analysed for NEDA-3 status (patients with no relapse, no 6-month Expanded Disability Status Scale (EDSS) progression and no T1 gadolinium-enhancing or active T2 lesions) in the first year of CLARITY Ext for the CP3.5 and CC7 groups; $N=98$ and $N=186$, respectively. Variable bridging interval from the core and Ext studies was used as a proxy to determine NEDA in a 12-month observation up to the end of Year 4 (Y4, bridging ≤ 43 weeks; CP3.5 group; $N=54$, CC7 group; $N=98$ with confirmed NEDA status) or up to the end of Year 5 (Y5, bridging > 43 weeks; CP3.5 group; $N=40$, CC7 group; $N=77$ with confirmed NEDA status). Differences in NEDA-3 in the CP3.5 and CC7

group were analysed by logistic regression with duration of study bridging included as a fixed effect.

Results: In 12 months up to the end of Year 4, annual NEDA-3 was achieved in 46% (25/54) of patients in the CP3.5 group and 48% (47/98) in the CC7 group. Up to the end of Years 5 after commencing CLARITY, annual NEDA-3 was observed in 35% (14/40) of the CP3.5 group and 48% (37/77) of the CC7 group. Adjusting for the length of the bridging interval, there was no significant difference between annual NEDA-3 in the CP3.5 (41.5%, 95% CI 32.4-60.0%) and CC7 (48.0%, 95% CI 40.2-64.4%) groups ($p=0.31$). The duration of bridging interval was not a significant variable ($p=0.38$). Similar patterns were observed when proportions of patients' annual relapse-free and annual 6-month EDSS progression free were examined.

Conclusions: In this post hoc analysis, following treatment with CT3.5 in Years 1 and 2, annual NEDA-3 status was sustained in patients treated with either CT3.5 or PBO in CLARITY Ext up to the end of Year 5.

In altri termini, l'efficacia prolungata di cladribina è verosimilmente espressione del suo peculiare meccanismo di azione, in grado di indurre un reset "stabile" del sistema immunitario ad uno stato "fisiologico" di non-self reattività, reset che persiste appunto anche dopo la normalizzazione della conta linfocitaria. Inoltre, l'analisi per sottopopolazioni degli studi CLARITY/CLARITY EXT conferma la sostenibilità a lungo termine dell'effetto clinico del farmaco anche in pazienti ad elevata attività di malattia (HAD - high disease activity), definita sulla base di storia clinica di recidive, pregressa terapia e imaging di risonanza magnetica. Nei pazienti con HAD è stato riportato un tasso annualizzato

di recidive (ARR) pari a 0,15, identico a quello della coorte con più bassa attività di malattia (Poster P564).

POSTER P564

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.

Introduction: In CLARITY, Cladribine Tablets 3.5 mg/kg (CT3.5) showed strong efficacy vs placebo (PBO) over 2 years in patients with relapsing multiple sclerosis (RMS); efficacy was sustained in Years 3 and 4 without further treatment (CLARITY Ext). In CLARITY, patients with high disease activity (HDA) showed clinical and magnetic resonance imaging (MRI) responses to CT3.5 that were better than, or comparable to, those seen in the overall CLARITY population.

Objectives: Post hoc analysis to determine if the efficacy in patients with HDA treated with CT3.5 in CLARITY (Years 1 and 2) was sustained for the long term in patients receiving PBO in CLARITY Ext (Years 3 and 4).

Methods: This analysis used 2 sets of HDA criteria based on relapse history, prior treatment, and MRI characteristics: 1. High relapse activity (HRA), defined as ≥ 2 relapses during the year before study entry whether on disease modifying drug (DMD) treatment or not; 2. HRA plus disease activity on treatment (DAT), defined as ≥ 1 relapse during the year before study entry while on therapy with other DMDs AND ≥ 1 T1 gadolinium-enhancing (Gd+) or ≥ 9 T2 lesions. Clinical and MRI outcomes were analysed for patients ($N=806$) randomised to CLARITY Ext who fulfilled HRA and HRA+DAT cri-

teria at CLARITY baseline and who received CT3.5 in CLARITY and PBO in CLARITY Ext.

Results: The annualised relapse rate (ARR) for qualifying relapses in CLARITY Ext for the population who switched to placebo in Ext from CT3.5 in CLARITY (N=98) was 0.15 (95% confidence interval [CI]; 0.11, 0.21). ARRs for HRA (N=29) and non-HRA (N=69) were 0.15 (95%CI; 0.08, 0.28) and 0.15 (95%CI; 0.10, 0.22), respectively. For HRA+DAT (N=31) and non-HRA+DAT (N=67), ARRs were 0.14 (95%CI; 0.08, 0.26) and 0.15 (95%CI; 0.10, 0.22). The ARRs in this analysis were similar to those seen for the HDA subgroups in CLARITY. In this study, fewer patients in the HDA subgroups had confirmed 3-month Expanded Disability Status Scale (EDSS) progression relative to non-HDA and overall groups (overall population: 18%; HRA and non-HRA: 14% and 20%, respectively; HRA+DAT and non-HRA+DAT: 13% and 21%, respectively). The proportion of patients with confirmed 3- and 6-month EDSS progression was lower in HDA subgroups in CLARITY Ext compared to corresponding subgroups in CLARITY.

Conclusions: In CLARITY Ext, long-term sustainability of the clinical effect was observed in HDA patients who were treated with CT3.5 in CLARITY.

Relativamente alla sicurezza di cladribina, i dati di *real life*, con follow-up post-marketing prolungato fino a 10 anni (studi CLARITY, CLARITY Extension, ORACLE e registro PREMIERE), sono del tutto rassicuranti (Poster P875). Dalla loro analisi integrata - aggiornata a luglio 2018 (compresi dati relativi a 6 mesi di commercializzazione in Europa) - si conferma il favorevole profilo di eventi avversi emergenti dal trattamento (TEAE, *treatment emergent*

adverse events) già evidenziato negli studi registrativi, in costante assenza di segnalazioni di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) e di incremento del “rischio oncologico” e con un’incidenza aggiustata “non significativa” di linfopenia grave (grado 3-4 / 0.11-0.12 per 100 pazienti-anno versus 0 nei bracci placebo) e di infezioni gravi da Herpes Zoster (0,05-0.06 per 100 pazienti-anno versus 0 nei bracci placebo).

POSTER P875

Cook S, et al. Updated safety analysis of Cladribine Tablets in the treatment of patients with multiple sclerosis.

Introduction: Pooling of long-term safety data for integrated analysis allowed comprehensive characterisation of the Cladribine Tablets (CT) safety profile in patients at the earliest stages, or more advanced stages of relapsing multiple sclerosis (RMS). Previous characterisation of a monotherapy oral cohort treated with CT 3.5 mg/kg (CT3.5) included cumulative safety data up to Feb 2015, >3 years beyond completion of the last clinical study.

Objectives: Two-year update of the serious treatment emergent adverse event (TEAE) profile from the CT3.5 integrated safety analysis.

Methods: The monotherapy oral cohort was derived from the CLARITY, CLARITY Extension, and ORACLE-MS trials, and the PREMIERE registry. It included 923 patients who received CT3.5 and 641 patients who received placebo (PBO). Adjusted adverse events incidences per 100 patient-years (Adj-AE per 100PY) were calculated. Two data cut-offs were compared: cumulative to Feb 2015 (previously presented, defined here as “Period 1” [P1])

and cumulative to May 2017 (updated, defined as “Period 2” [P2]). Serious adverse drug reactions (ADR; implied causality) from post-marketing sources are also summarised.

Results: Demographics at respective study enrolment, including age (36.5 years, CT3.5), proportion of females (66.3%, CT3.5) and prior disease modifying drug experience, were balanced among treatment groups. Adj-AE per 100PY rates for experiencing ≥1 serious TEAE were 3.88 (CT3.5) and 3.24 (PBO) in P2, 4.00 (CT3.5) and 3.57 (PBO) in P1. Adj-AE per 100PY for serious lymphopenia (preferred term [PT]) were 0.11 (CT3.5) and 0 (PBO) in P2, 0.12 (CT3.5) and 0 (PBO) in P1; for serious infection and infestations (system organ class [SOC]): 0.63 (CT3.5) and 0.44 (PBO) in P2, 0.69 (CT3.5) and 0.50 (PBO) in P1; for serious herpes zoster (PT): 0.05 (CT3.5) and 0 (PBO) in P2, 0.06 (CT3.5) and 0 (PBO) in P1. Adj-AE per 100PY for serious neoplasms, benign, malignant and unspecified (SOC) were 0.65 (CT3.5) and 0.35 (PBO) in P2, 0.74 (CT3.5) and 0.50 (PBO) in P1. Regarding post-marketing data, 11 serious ADRs were reported; none are new safety findings for CT3.5.

Conclusions: This integrated analysis confirms the serious TEAE profile associated with CT3.5 treatment of patients with early and active RMS. The updated profile (P2) was generally consistent with that from 2 years prior (P1). No new major safety findings were identified in the updated dataset, where patients were followed for up to 10 years.

Nel complesso i dati di *real life* presentati all’ECTRIMS 2018 contribuiscono a caratterizzare ulteriormente il favorevole profilo di cladribina confermandone:

- l’efficacia prolungata fino a 4-5 anni,

ben oltre la durata dello schema posologico approvato e senza necessità di ulteriore trattamento, anche nei pazienti ad elevata attività di malattia;

- la sicurezza a lungo termine, senza segnalazione di PLM e con una percentuale “non significativa” di linfopenia severa (grado 3-4) – Da notare, a tal proposito, che la sorveglianza *post-marketing* ha registrato in Europa (6 mesi di commercializzazione) soltanto 47 eventi avversi cladribina-correlabili, nessuno dei quali nuovo/inaspettato.

Cladribina emerge quindi come un'opzione preferenziale nei pazienti con SM-RR ad elevata attività (“aggressiva”/in peggioramento) consentendo di ottenere – grazie al suo peculiare meccanismo d'azione - un *reset* immunitario, ovvero una ricostituzione immunitaria selettiva (IRT, *immune reconstitution therapy*) efficace, sicura e duratura, con uno schema posologico “a basso impatto” che di fatto azzerava la non aderenza.

Del “valore aggiunto” di cladribina nello scenario terapeutico in rapida evoluzione della SM si è discusso anche in due Simposi dell'ECTRIMS 2018, organizzati con il contributo non condizionante di Merck. Nel primo

(*Evolving MS treatment with immune reconstitution therapy*), i Relatori hanno sottolineato il notevole impatto che l'IRT con cladribina può avere sul trattamento della SM, evidenziando alcuni punti chiave, ovvero:

- la necessità di continuare ad approfondire le nostre conoscenze di fisiopatologia della malattia, essenziali per ottimizzare la decisione terapeutica; in particolare, occorre indagare sulle varie componenti della sequenza patogenetica – neuroinfiammazione, demielinizzazione, perdita assonale, neurodegenerazione - e sul loro “peso” nelle varie fasi evolutive della SM;
- il “rivoluzionario” approccio dell'IRT con cladribina, concettualmente differente dalle attuali DMTs (*disease modifying therapies*) che, di fatto, possono essere tutte classificate come terapie di mantenimento, la cui efficacia clinica necessita di una somministrazione continua; con cladribina, al contrario, è possibile una somministrazione non continua i cui effetti biologici (*reset* immunitario) perdurano ben oltre il periodo di somministrazione;
- il peculiare meccanismo d'azione di cladribina, selettivo su linfociti B e T,

che determina transitoria immunodepressione seguita da una ricostituzione linfocitaria che, mantenendo l'immunocompetenza, si caratterizza per favorevoli modificazioni qualitative a lungo termine dell'immunità adattativa;

- il profilo di sicurezza assolutamente favorevole dell'IRT con cladribina, correlato alla possibilità di evitare i rischi associati ad una immunosoppressione/immunomodulazione continua; si consideri inoltre il “basso impatto” dell'IRT con cladribina, sia in termini di posologia sia di monitoraggio clinico-laboratoristico (test ematici, *screening* infezioni).
- Nel secondo Simposio Satellite (*Treatment sequencing in MS: how do you choose the right DMD for your patient?*) i contributi si sono focalizzati sul “sequenziamento” e la personalizzazione della terapia, con interessanti dati di *real life* sull'iniziale esperienza con cladribina in Europa e in Australia. In sintesi, i Relatori hanno ribadito:
- l'importanza di un trattamento precoce, raccomandato da tutte le linee guida internazionali;
 - la necessità di personalizzare il trattamento perché non esiste una “taglia unica” (*one size fits all*);



Informazioni e consigli

Device

Assistenza

Servizi

REBINFO.IT
al tuo fianco,
con un click.

Numero Verde
800-44.44.22

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



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

MERCK

- il ruolo ancora importante dei *platform drugs*, in particolare dell'interferone β -1a sottocute, che ha un profilo di efficacia e sicurezza ben consolidato a 20 anni dalla sua approvazione;

- l'opportunità di considerare nello *switch* a farmaci più potenti non soltanto l'evidenza di attività di malattia e/o di non aderenza alla DMT in atto, ma anche – in condivisione con il paziente – l'impatto (*burden*)

dell'*escalation* in termini di posologia e monitoraggio, la sicurezza e la tollerabilità del "seconda linea", gli obiettivi terapeutici che si vogliono raggiungere e l'eventuale volontà di pianificare una gravidanza.

Interferone beta-1a sottocute. Un *platform drug* ancora in prima linea a 20 anni dalla sua approvazione

A 20 anni dalla sua approvazione in Europa, l'interferone beta-1a sottocute (IFN β -1a sc) resta un farmaco di riferimento nel controllo della sclerosi multipla all'esordio. Tra i tanti contributi presentati all'ECTRIMS 2018, se ne segnalano due di particolare interesse sulla sicurezza dell'IFN β -1a sc in gravidanza e sulla sua efficacia nel ridurre l'accumulo di lesioni in specifici tratti della sostanza bianca.

I dati aggiornati (Poster P1753), che confermano la sicurezza dell'IFN β (nelle formulazioni approvate) per gestante e feto, sono quelli dell'European Interferon Beta Pregnancy Registry (948 gravidanze con esposizione al farmaco ed *outcomes* riportati, con segnalazioni provenienti dalle industrie farmaceutiche titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio e dai medici curanti) e dei registri di popolazione finlandese e svedese (875 gravidanze con esposizione al farmaco ed *outcomes* riportati). L'esposizione è avvenuta sin dal primo giorno dell'ultimo periodo mestruale, poco prima del concepimento o in corso di gravidanza. L'analisi preliminare evidenzia prevalenze simili di aborto spontaneo, di nati vivi con anomalie congenite e di gravidanze ectopiche rispetto a coorti non esposte, con percentuali in linea con quelle attese nella popolazione generale. Non vi è dunque alcuna eviden-

za che l'esposizione all'IFN β prima del concepimento e/o durante la gravidanza abbia un impatto sfavorevole sugli *outcomes* gravidici e neonatali.

POSTER P1753

Hellwig K, et al. Pregnancy and infant outcomes with interferon beta: data from the European Interferon Beta Pregnancy Registry and Population Based Registries in Finland and Sweden

Introduction: Women with multiple sclerosis (MS) are often diagnosed and treated at childbearing age. Systematic reviews and registry studies suggest that MS and interferon-beta (IFN β) exposure do not adversely affect pregnancy outcomes; however, data on risks of IFN β exposure during pregnancy are limited. To address this lack of evidence, a European IFN β pregnancy registry was established and a population-based cohort study was conducted based on data from two Nordic health registers (Finland and Sweden).

Objective: To assess the prevalence of pregnancy and infant outcomes in IFN β exposed pregnant women with MS from European IFN β pregnancy registry and Nordic health registers.

Methods: In the European IFN β pregnancy registry, women identified

themselves to the Marketing Authorization Holders (Bayer, Biogen, Merck, Novartis) or healthcare professionals as pregnant and exposed to IFN β since the first day of the last menstrual period (LMP), shortly before conception, or during pregnancy. In the Nordic countries, data were retrospectively analysed from national health registers recording births. Women treated with IFN β during pregnancy or within three months prior to LMP were considered as exposed. Pregnancy outcomes collected included congenital anomalies, spontaneous abortions, elective pregnancy terminations, ectopic pregnancies, stillbirths and live births. The prevalence of pregnancy outcomes in women exposed to IFN β in the European registry are presented alongside the Nordic data, and a cohort of women with an MS diagnosis but unexposed to MS treatment from the Nordic dataset.

Results: A total of 948 and 875 pregnancy reports with exposure to IFN β and known pregnancy outcomes were collected from the European registry (Eur) and the Nordic registers, respectively. Preliminary analyses showed similar prevalences of spontaneous abortions versus the non-exposed cohort (10.7% Eur; 7.9% Nordic vs. 11.1%) and similar prevalences of live births with congenital anomalies (1.8% Eur; 1.8% Nordic vs. 3.3%) and ecto-

pic pregnancies (0.4% Eur; 1.5% Nordic vs. 2.9%); and are also in line with expected rates from the general population. Additional analyses on pregnancy outcomes will be presented.

Conclusions: The European IFN β pregnancy registry showed no evidence that IFN β exposure before conception and/or during pregnancy adversely affected pregnancy or infant outcomes; consistent with data collected from the Nordic registers.

Un gruppo italiano (Università di Siena) ha invece presentato (ePoster EP1511) i risultati di un'analisi *post-hoc* dei dati di risonanza magnetica dei pazienti arruolati nello studio IMPROVE (A study to evaluate Rebif® new formulation - interferon-beta1a - in relapsing remitting multiple sclerosis). Con metodologia di *lesion probability mapping* (LPM), si è potuto verificare che la dimostrata efficacia dell'IFN β -1a sc nel ridurre l'accumulo nel tempo di lesioni cerebrali (CUA, *combined unique active lesions*) mostra una differenziazione spaziale che si fa evidente dopo 16 settimane di trattamento. La riduzione di CUA (vs placebo) coinvolge infatti prevalentemente specifiche aree della sostanza bianca clinicamente "eloquenti", quali il tratto cortico-spinale (-50% circa), la radiazione talamica anteriore sinistra (-52%) e il fascicolo longitudinale superiore (-65%).

ePOSTER EP1511

Giorgio a, et al. Rapid reduction of lesion accumulation in specific white matter tracts as assessed by lesion mapping in relapsing-remitting MS patients treated with IFN beta-1a.

Introduction: It is well known that the administration of interferon (IFN) beta-1a in patients with relapsing-re-

mitting (RR) MS reduces brain lesion accumulation over time, as assessed by magnetic resonance imaging (MRI). It is less clear, however, whether such reduction may have treatment-specific spatio-temporal characteristics.

Objective: To assess spatio-temporal characteristics of active MRI lesions in patients treated with IFN beta-1a or placebo, by using a lesion mapping approach on monthly-acquired MRI data.

Methods: We performed a *post-hoc* analysis of MRI data in RRMS patients from the IMPROVE study, a randomized (2:1) clinical study (ClinicalTrials.gov identifier NCT00441103) comparing patients treated with IFN beta-1a 44 mcg given subcutaneously three times per week (n=120) versus placebo (n=60). We used MRI examinations acquired at weeks 4, 8, 12 and 16 to create lesion probability maps (LPMs) of the cumulative combined unique active (CUA) lesions in each patient group. At each time-point, differences in lesion location between treated and placebo groups were assessed along several white matter (WM) tracts by using predefined anatomic WM atlases. Differences in lesion frequency were assessed with a voxelwise comparison between treated and placebo groups within the general linear model framework and using nonparametric permutation test ($p < 0.05$, cluster-corrected).

Results: The progressive involvement of the WM area occupied by CUA lesions was half in the treated (41 cm³ at week 4, 95 cm³ at week 16, mean: 24 cm³/month) than in the placebo group (62 cm³ at week 4, 196 cm³ at week 16, mean: 48 cm³/month). Similar results were obtained with the WM tract analysis, with a reduction of lesion accumulation in the treated group in the order of 50% in the corticospinal tract (CST), 52% in the anterior thalamic radiation (ATR) and 65% in the su-

perior longitudinal fascicle (SLF). At voxelwise analysis, LPM of the treated group showed lower frequency of CUA lesions than that of the placebo group since week 4. This became particularly pronounced at week 16 in the left CST ($p < 0.005$), left ATR ($p < 0.005$) and right SLF ($p < 0.02$).

Conclusions: Treatment with IFN beta-1a, in comparison to placebo, rapidly reduces lesion accumulation in RRMS patients along specific WM tracts, reaching the highest local differences in clinically eloquent WM tracts such as CST, SLF and ATR.

È per certi aspetti curioso osservare che, nel celebrare con nuove significative evidenze il ventennale dell'IFN β -1a sc, Merck abbia voluto presentare, in una *late-breaking session*, i primi dati clinici (Fase II) su evobrutinib, un nuovo potenziale farmaco orale per la sclerosi multipla recidivante. La scelta dell'industria farmaceutica è tuttavia significativa, testimoniando il suo costante impegno nella ricerca. Evobrutinib è un inibitore, altamente specifico e irreversibile, della tirosin-chinasi di Bruton (BTK), una proteina vitale per la maturazione e la funzionalità di linfociti B e macrofagi e altre cellule immunitarie. Evobrutinib è in effetti progettato in laboratorio per inibire la proliferazione dei linfociti B e il loro rilascio di anticorpi e citochine, senza coinvolgere i linfociti T. In altri termini, l'inibizione della BTK è potenzialmente in grado di sopprimere cellule producenti auto-anticorpi e di risultare quindi terapeuticamente efficace in determinate malattie autoimmuni. Altri inibitori della BTK sono utilizzati in oncologia. Evobrutinib è il primo valutato per una patologia non neoplastica. I primi dati dello studio (NCT02975349 – placebo-controllato, in doppio cieco), relativi a 243 pazien-

ti con SM-RR o SM-SP con recidive “superimposte”, che hanno completato le 24 settimane di trattamento - sono stati presentati da Xavier Montalban (sessione scientifica - abstract 322). In sintesi, evobrutinib alla posologia di 75 mg/die o 75 mg due volte/die:

- riduce significativamente il numero di lesioni T1 gadolinio-positivo alla risonanza magnetica (endpoint primario), con evidenza di una relazione dose-risposta;
- riduce il numero e la rilevanza clinica delle recidive, con un trend più significativo per il dosaggio maggiore;
- mostra un profilo di sicurezza manageable (in particolare, incremento asintomatico e reversibile di transaminasi e lipasi, anche in questo caso più frequente al dosaggio maggiore); non si sono comunque registrate infezioni gravi, né linfopenia.

I dati preliminari, che necessitano ovviamente di conferme (a 48 settimane e su coorti più ampie), suggeriscono che il duplice meccanismo d'azione di evobrutinib su linfociti B e macrofagi, che impatta quindi su immunità adattativa e innata, può traslare in efficacia clinica.

SESSIONE SCIENTIFICA (ABSTRACT 322)

Montalban X, et al. Primary analysis of a randomised, placebo-controlled, phase 2 study of the

Bruton's tyrosine kinase inhibitor evobrutinib (M2951) in patients with relapsing multiple sclerosis.

Background: Evobrutinib (M2951) is a highly specific, irreversible, oral inhibitor of Bruton's tyrosine kinase (BTK) that functionally impairs activation of B-cells and macrophages in vivo and may be effective in autoimmune disease. This study (NCT02975349) evaluated evobrutinib in clinically and radiologically active RMS.

Methods: In this double-blind, placebo (PBO)-controlled, 48-wk, Ph 2 study, patients (pts) aged 18-65 years with RRMS or SPMS with superimposed relapses were randomised to evobrutinib 25mg QD, 75mg QD, 75mg BID, PBO or open-label dimethyl fumarate (240mg BID; reference arm). The primary endpoint was the sum of T1 Gd+ lesions at wks 12, 16, 20, and 24. Key secondary endpoints included annualised relapse rate (ARR) at wk 24 and safety. Primary analysis (evobrutinib groups versus PBO) was planned when all pts reached 24 wks of treatment or prematurely discontinued.

Results: 243 (91%) of 267 randomised pts completed 24 wks of treatment. Baseline characteristics were balanced across groups. Mean (SD) total T1 Gd+ lesions (wks 12-24) was 4.07 (5.76), 5.23 (12.52), 1.69 (4.69) and 1.39 (3.85) in the PBO, evobrutinib 25mg QD, 75mg

QD and 75mg BID groups, respectively. T1 Gd+ lesions per scan were significantly reduced with evobrutinib 75mg QD (lesion rate ratio [RR]=0.38; $p=0.01$) and 75mg BID (RR=0.48; $p=0.05$), but not 25mg QD (RR=1.54; $p=0.22$) vs PBO; a dose-response relationship was seen ($p=0.003$). A trend towards a reduction in ARR (unadjusted [95% CI]) was seen with evobrutinib 75mg QD (0.13 [0.03-0.38]; $p=0.15$) and BID (0.08 [0.01-0.30]; $p=0.10$) vs PBO (0.33 [0.14-0.64]), with evidence of dose-response ($p=0.03$). Rates of treatment-emergent adverse events (TEAEs) and serious TEAEs were comparable with evobrutinib 25 and 75mg QD and PBO, but higher with evobrutinib 75mg BID (driven by asymptomatic increases in liver transaminases). Grade 3 TEAEs were more frequent with evobrutinib 75mg BID; most were asymptomatic, reversible transaminase elevations with no Hy's Law cases. There were no serious infections with evobrutinib and no other emerging safety signals.

Conclusions: The primary endpoint was met, with evobrutinib 75mg QD and 75mg BID significantly reducing the number of T1 Gd+ lesions vs PBO. In this 24 wk analysis, evobrutinib led to numerical and clinically relevant decreases in ARR, with evidence of a dose response and a manageable safety profile. These data support a role for evobrutinib in MS, warranting evaluation in larger trials.

Sclerosi multipla ad alta attività/progressiva. Nuovi dati su natalizumab, fingolimod e ocrelizumab

Il controllo delle forme di malattia ad alta attività e di quelle progressive resta il più importante bisogno insoddisfatto nella sclerosi multipla. La progressione della disabilità impat-

ta in maniera drammatica sulla qualità di vita della persona malata e di chi se ne prende cura. I caregivers sono in realtà dei “pazienti nascosti” e soltanto recentemente si è posta mag-

gior attenzione anche ai loro bisogni nell'ottica di un approccio olistico alla gestione della malattia. Nell'ambito dell'ECTRIMS 2018 è stata annunciata l'imminente pubblicazione dei

risultati di un'indagine mondiale sui *caregivers* di persone con SM. Supportata da Merck, la *survey* "Living with multiple sclerosis: the carer's perspective" (il cui *report* è disponibile *online*) è frutto della collaborazione con l'*International Alliance of Carer Organizations* (IACO) ed Eurocarers, e ha avuto come obiettivo quello di esaminare le esperienze di oltre 1.000 *caregivers* in sette Paesi: Stati Uniti, Canada, Regno Unito, Francia, Germania, Italia e Spagna. Sulla stessa linea di sostegno alle persone malate e, più in generale, di esplorazione dei bisogni insoddisfatti della comunità della SM, Merck ha presentato anche, in prima mondiale, il docufilm "Seeing MS from the Inside Out", che traduce in linguaggio artistico l'esperienza vissuta da chi è toccato dalla patologia. Il documentario, realizzato con la produzione esecutiva del *social network* Shift.ms, racconta le storie di tre persone: Maria Florencia, una paziente argentina con SM; Jon Strum, *caregiver* statunitense; il Dottor Luigi Lavorgna, neurologo italiano. Ciascuno dei protagonisti è stato affiancato da un artista visivo che ha dato vita alla sua storia e ne ha reinterpretato il piano emotivo slegandosi dalla parola e rispecchiando nell'arte la natura della SM, spesso difficile da spiegare.

Relativamente alla terapia farmacologica delle forme di malattia ad alta attività/progressive, si segnalano di seguito alcuni interessanti contributi presentati all'ECTRIMS 2018 su natalizumab, fingolimod e ocrelizumab, ricordando che cladribina "è indicata per il trattamento di pazienti adulti con sclerosi multipla recidivante ad elevata attività, definita da caratteristiche cliniche o di diagnostica per immagini" (vedi anche Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto).

Natalizumab

I dati aggiornati di *real life* dello studio osservazionale internazionale Top (Tysabri Observational Program), il più ampio (oltre 6.000 soggetti) attualmente in corso su pazienti trattati con natalizumab, confermano la sua efficacia clinica (*effectiveness*) a lungo termine (10 anni; *follow-up* mediano 63 mesi, con *range* 1-131) nella SM-RR ad alta attività e l'importanza di un avvio precoce del trattamento. I risultati in termini di sicurezza sono conformi al profilo noto e consolidato, senza segnalazione di eventi avversi nuovi/inattesi (Poster P908).

POSTER P908

Kappos L, et al. Real-world data from over 10 years in the TYSABRI® Observational Program: long-term safety and effectiveness of natalizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis patients.

Introduction: The TYSABRI Observational Program (TOP) began >10 years ago to inform on long-term safety and effectiveness of natalizumab (NTZ) in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) patients in clinical practice. TOP is the largest ongoing, real-world study of NTZ-treated patients.

Objectives: Report an interim analysis of safety and effectiveness in patients with up to 10 years of NTZ treatment in TOP, an open-label, multinational, prospective, observational study.

Methods: Annualised relapse rates (ARRs) for the year prior to starting NTZ and on NTZ (and ≤84 days post discontinuation) were compared using a repeated Poisson model. Confirmed Expanded Disability Status Scale (EDSS) worsening, an increase of ≥1.5 from a baseline (BL) of 0, ≥1.0 from a BL of 1.0-5.5, or ≥0.5 from a

BL ≥6.0, and improvement, a decrease of ≥1.0 from a BL ≥2.0, while on NTZ were estimated by Kaplan-Meier analysis; confirmation could occur ≤84 days post discontinuation. Serious adverse events (SAEs) were assessed at clinical visits.

Results: As of November 2017, TOP included 6149 patients. At BL, mean EDSS score was 3.5; 90.6% had prior disease-modifying therapy (DMT) use. A total of 3210 patients (52.2%) discontinued NTZ; 2118 (34.4%) withdrew from TOP. Median exposure was 38 (range, 1-135) doses; median follow-up time was 63 (range, 1-131) months. ARR while on NTZ was reduced by 89.4% (from 1.99 pre-NTZ to 0.21 on NTZ; $P < .001$). Similarly, for those with BL EDSS scores < 3.0 or ≥3.0, ARR decreased by 91.0% ($P < .001$) and 87.9% ($P < .001$), respectively. For those with 0, 1, or ≥2 prior DMTs, ARR were reduced by 92.7% ($P < .001$), 91.0% ($P < .001$), and 86.7% ($P < .001$), respectively. At 10 years, cumulative probabilities of 24-week-confirmed EDSS worsening and improvement were 32.9% and 35.5%, respectively. Overall, 828 of 6149 patients (13.5%) experienced ≥1 SAE (most commonly reported by system organ class: infections and infestations, 253 patients [4.1%]).

Conclusions: Since the TOP 5-year interim analysis (December 2012), cohort size (N=4821), median exposure (22 doses), and median follow-up time (26 months) have grown, and this analysis reinforces the consistent effectiveness, particularly when used earlier in the disease and treatment course, and the unchanged, established safety profile of NTZ, now assessed over 10 years. The planned continued follow-up for up to 15 years in TOP will provide the longest evaluation of real-world outcomes in NTZ-treated patients.

Uno studio multicentrico italiano ha peraltro dimostrato che, distanziando le dosi di natalizumab (intervallo medio tra le somministrazioni da 4,5 a 6,3 settimane), non si pregiudica l'efficacia del trattamento (Poster P587).

POSTER P587

Clerico M, et al; TY STOP2 Study Group. Extended interval dosing of natalizumab: is efficacy preserved?

Introduction: Some clinicians in Italy extended the dose of natalizumab infusions after 24 doses, with the hypothesis of reducing PML risk; this idea was supported by recent reports.

Objective: To make this strategy feasible, it is necessary to ascertain the therapeutic durability of the extended dosing strategy.

Aim: To evaluate the non-inferiority in controlling disease activity of an extended interval dosing (EID) of natalizumab.

Methods: Patients who received natalizumab for at least 24 weeks in 14 Italian centers were included in the analysis. Patients were grouped in 2 categories according to the mean number of weeks between doses (≤ 5.5 weeks, standard interval dosing (SID); > 5.5 weeks, EID). Only the dose intervals before the first relapse was used to estimate the mean intervals between doses, to minimize the bias associated to a possible return to SID in patients under EID after they experienced a relapse. The non-inferiority of EID vs SID was a priori defined as satisfied if the upper limit of the 95%CI of the annualized relapse rate (ARR) in the EID group did not exceed the mean ARR of the SID group by 0.02 relapse/year. Baseline characteristics were compared between groups by a Mann Whitney U test. ARR during follow up was estimated

and compared between groups by a multivariate Poisson regression model.

Results: 341 patients were included in this analysis. The median interval between doses was 4.9 weeks (range 3.7-8.4), with a clear bimodal distribution (modes at 4 and 6 weeks) associated with individual centers strategies (the median was 4.5 weeks in 220 patients from 12 centers and 6.2 in 121 patients from 2 centers). 221 patients were in the SID (median dose interval=4.5 weeks) and 120 in the EID group (median dose interval=6.3 weeks). The ARR during follow up adjusting for all the baseline variables (age, disease duration, relapses in 2 years pre-natalizumab start, EDSS, number of previous treatments) was 0.042 (95%CI=0.026-0.067) in the SID group, and it was 0.007 (95%CI=0.002-0.028) in the EID group. The non-inferiority of EID vs SID was satisfied.

Conclusions: In this cohort there is no evidence of a reduced efficacy of natalizumab by extending the intervals between doses from a median of 4.5 to a median of 6.3 weeks. This observation confirms previous results and together with the emerging evidence of a reduced risk of PML associated to an EID supports the need of a randomized study to change the standard of the natalizumab dosing schedule.

Lo studio italiano conferma precedenti osservazioni e indica, insieme con le evidenze di un minor rischio di PML correlato ad un distanziamento delle dosi, l'opportunità di un trial randomizzato che possa portare ad una modifica, di estrema importanza in termini di sicurezza, dell'attuale schema posologico standard.

Fingolimod

Fingolimod è una delle più importanti terapie orali modificanti la malattia, nonché l'unico trattamento della SM

recidivante approvato negli Stati Uniti anche in età pediatrica (dai 10 anni).

A febbraio 2018, oltre 230.000 pazienti sono stati trattati con l'immunosoppressore orale, per un'esposizione totale di oltre 530.000 pazienti-anno. Di particolare interesse l'analisi *ad interim* dello studio *real world* PANGAEA (Post-Authorization Non-interventional German Safety of GilEnyA), uno studio tedesco multicentrico, prospettico e non interventistico, mirato a raccogliere dati di efficacia (*effectiveness*), sicurezza e farmacoeconomia a lungo termine in pazienti con SM-RR trattati con fingolimod (0.5 mg/die) nella pratica clinica quotidiana (Poster P602).

I dati *post-marketing* sulla sicurezza presentati all'ECTRIMS 2018, relativi ad un'osservazione di 5 anni (su oltre 700 pazienti), confermano il profilo favorevole emerso dagli studi registrati. L'evento avverso più frequente è la linfopenia (11.3%).

POSTER P602

Ziemssen T, et al. Safety of fingolimod in RRMS patients treated for up to 5 years in real world: interim results from the non-interventional PANGAEA study.

Background: The sphingosine-1-phosphate receptor modulator fingolimod (Gilenya®, Novartis Pharma AG) is an once-daily capsule approved for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS). As of February 2018, more than 231.000 patients have been treated with fingolimod; total patient exposure exceeds 536.000 patient-years.

Objective: Here we present interim results on the safety of fingolimod and persistency of patients treated with fingolimod for up to 5 years in daily clinical practice in Germany.

Methods: PANGAEA is a non-interventional study, conducted in Germany, to investigate long-term safety, effectiveness and patient reported outcomes in daily clinical practice. Recruitment into the study finished in December 2013. In total, 4229 patients were enrolled, of which 726 patients completed the 5 year documentation period by January 2018. The current mean observational period in PANGAEA is 3.02 (± 1.83 SD) years representing approximately 12,771 patient years.

Results: Yearly study discontinuation ranged between 10.4% and 15.0% over the 5 years of observation. The rate of treatment discontinuation was between 12.3% (1st year) and 8.1% (4th year). 61.7% of patients who started fingolimod treatment between 2011 and 2013 in PANGAEA are still on drug. The most frequent reason for premature study discontinuation (multiple answers possible, 1st vs. 4th year of treatment) was adverse events (AEs; 34.1% vs. 12.9%) followed by patient's decision (23.4% vs. 25.9%) and disease progression (21.3% vs. 32.0%). 87.5% of the patients had no therapy interruption in the documentation period, while 10.6% interrupted treatment with fingolimod once (1.9% more than once). Over the 5 years of observation, the safety profile of fingolimod was comparable to that observed in phase III clinical trials. Commonly reported adverse events were lymphopenia (11.3%), increased liver enzyme levels (5.33%), upper respiratory tract infections (e.g. nasopharyngitis (9.9%)), and potentially MS related adverse events such as fatigue (3.4%) and depression (2.6%). 5.0% of all adverse events were rated serious. 28.3% of the patients experienced no AEs so far.

Conclusions: This 5 year interim analysis of PANGAEA provides real world data supportive for the good sa-

fety profile of fingolimod demonstrated in phase III clinical trials. The nature of reported adverse events is consistent with previous findings from clinical trials.

Va inoltre citata l'originale analisi post-hoc dello studio registrativo FREEDOMS (FTY720 Research Evaluating Effects of Daily Oral therapy in Multiple Sclerosis -NCT00289978) e della sua estensione a 4 anni.

L'obiettivo dell'analisi era di verificare, in una sottopolazione di 146 pazienti, il valore predittivo di progressione della disabilità del dosaggio ematico seriato (al basale, quindi a 6, 12 e 24 mesi) dei neurofilamenti leggeri (NFL), rilasciati nei fluidi corporei in seguito a danno neuroassonale (Poster P1227).

POSTER P1227

Kuhle J, et al. An integral measure of serial neurofilament light chain assessments in blood is a predictor of long-term disability progression in relapsing-remitting multiple sclerosis.

Background: Neurofilament light (NfL) chain is a cytoskeletal protein that is released into the cerebrospinal fluid and eventually in blood following neuroaxonal injury. In relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS), single measurements of elevated NfL concentrations (e.g. at baseline) are correlated with disease activity and are predictive of mid-term lesions and brain atrophy. We hypothesise that an integral measure of several NfL assessments over time may predict long-term disability outcomes in RRMS.

Objective: To assess the predictive value of serial NfL assessments collected over 1 or 2 years in reaching time to 6-month confirmed disability progres-

sion (6mCDP) and time to Expanded Disability Status Scale score of 4 or more (EDSS $\geq$ 4).

Methods: This post hoc analysis included data from the Phase 3 FREEDOMS trial in patients with RRMS who were randomised to fingolimod 0.5 mg, and continued on the same dose when transitioned into the LONGTERMS extension. The NfL assessments were collected at baseline, and Months 6, 12, 18 and 24 in a subset of patients (N=146). The predictive value of NfL was analysed using a log-rank test and a Cox proportional hazards model with adjustments for sex, age, baseline EDSS, number of relapses in the 2 years prior to study, and quartiles of the geometric mean NfL over 1 or 2 years. The response variable was 6mCDP or time to EDSS $\geq$ 4 starting after 1 or 2 years. Results are provided with a global log-rank test across all NfL categories, and with a hazard ratio (HR; 95% confidence interval) between the lowest and highest NfL category.

Results: Patients with the highest quartile of NfL were twice as likely to have a 6mCDP compared to the lowest quartile when using the geometric mean NfL over 1 year (log-rank test, $p=0.0712$; Cox: HR=2.0 [0.81; 5.00], $p=0.133$) and 2.3-times as likely when using the mean NfL over 2 years ($p=0.0221$; Cox: HR=2.3 [0.77; 6.81], $p=0.137$). Patients with the highest quartile of NfL were 3.69-times as likely to reach EDSS $\geq$ 4 compared to the lowest quartile when using the mean NfL over 1 year ($p=0.0034$; Cox: HR=2.0 [1.31; 10.4], $p=0.014$) and 8.7-times as likely when using the mean NfL over 2 years ($p=0.0007$; Cox: HR=2.3 [2.31; 32.6], $p=0.0014$).

Conclusion: NfL in blood fulfils a critical requirement as a prognostic biomarker in MS. It predicts long-term physical disability progression in pa-

tients with RRMS when taking the mean of several NfL assessments within a period of at least 12 months.

La sottoanalisi evidenzia che un singolo dosaggio dei NFL non ha sufficiente attendibilità prognostica, mentre un calcolo integrale dei dosaggi seriati effettuati nell'arco di almeno 12 mesi è un valido biomarcatore di progressione della disabilità a lungo termine e il suo valore predittivo tende a farsi più robusto quando si allunga il periodo di monitoraggio.

Ocrelizumab

Recentemente approvato anche in Italia, ocrelizumab (OCR) è un anticorpo monoclonale anti-CD20 che sembra offrire nuove possibilità per le forme più aggressive di SM.

Ocrelizumab è infatti indicato "per il trattamento di pazienti adulti affetti da forme recidivanti di sclerosi multipla (SMR) con malattia attiva definita in base alle caratteristiche cliniche o radiologiche... e di pazienti adulti affetti da sclerosi multipla primariamente progressiva (SM-PP) in fase precoce in termini di durata della malattia e livello di disabilità, e con caratteristiche radiologiche tipiche di attività infiammatoria" (vedi anche Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto).

Ocrelizumab è quindi il primo e unico farmaco modificante la malattia approvato in Europa per la SM-PP. L'interesse per il nuovo principio attivo è enorme, come testimoniano i numerosi contributi all'ECTRIMS 2018.

Da segnalare l'analisi cumulativa dei dati degli studi registrativi OPERA I e OPERA II [A study of ocrelizumab in comparison with interferon beta-1a (Rebif) in participants with relapsing multiple sclerosis – rispettivamente, NCT01247324 e NCT01412333] e della loro fase di estensione open label (OLE), nella quale i pazienti con-

tinuano OCR (OCR-OCR) o passano (switch) da IFN β -1a a OCR (IFN-O-OCR). A 5 anni di follow-up (2 più 3 del periodo OLE), i risultati dimostrano che (Poster P590):

- la percentuale di pazienti con progressione della disabilità è minore nel braccio OCR-OCR rispetto a quello dei pazienti passati dall'interferone a OCR in fase OLE (braccio IFN-OCR); in altri termini, il trattamento precoce con OCR (due anni prima) correla con una riduzione significativa e sostenuta dell'accumulo di disabilità;
- lo switching da IFN a OCR all'inizio della fase OLE correla comunque con una rapida riduzione del tasso annualizzato di recidive, confermando l'importanza di uno switch precoce da un "prima linea" che mostri di non essere più in grado di controllare la malattia.

POSTER P590

Hauser SL, et al. Long-term reduction of relapse rate and confirmed disability progression after 5 years of ocrelizumab treatment in patients with relapsing multiple sclerosis.

Background: The efficacy and safety of ocrelizumab (OCR) in relapsing multiple sclerosis (RMS) were demonstrated in the 96-week double-blind control period of OPERA I and OPERA II (NCT01247324; NCT01412333), and results for the 2-year follow-up of the pooled OPERA I and OPERA II open-label extension (OLE) period have previously been reported (Hauser SL, et al. AAN 2018; Abstract P1.366).

Objective: To assess the efficacy of switching to or maintaining OCR therapy on clinical measures of disease activity and progression after 3 years

of follow-up in the OLE period of the OPERA I and OPERA II Phase III trials in RMS.

Methods: At the start of the OLE period, patients continued OCR (OCR-OCR) or were switched from interferon (IFN) β -1a to OCR (IFN-O-OCR). Adjusted annualised relapse rate (ARR), time to onset of 24-week confirmed disability progression (CDP24) and change in adjusted mean Expanded Disability Status Scale (EDSS) score from baseline were analysed.

Results: Overall, 88.6% of patients who entered the OLE completed OLE Year 3. Among IFN-OCR patients, ARR decreased from 0.20 in the year pre-switch to 0.10, 0.08 and 0.07 at Years 1, 2 and 3 post-switch ($p < 0.001$, Year 1 vs pre-switch; $p = 0.31$, Year 1 vs Year 2; $p = 0.56$, Year 2 vs Year 3). OCR-OCR continuers maintained the low ARR through the year pre-OLE and the 3 years of the OLE period (0.13, 0.11, 0.08 and 0.07). OCR-OCR continuers versus IFN-OCR switchers had lower proportions of patients with CDP24 in the year pre-switch and Years 1, 2 and 3 of the OLE period (7.7%/12.0%, 10.1%/15.6%, 13.9%/18.1% and 16.1%/21.3%; $p < 0.05$, all difference comparisons). Changes in mean EDSS scores from baseline in OCR-OCR continuers versus IFN-OCR switchers will also be presented.

Conclusions: Switching from IFN to ocrelizumab after 2 years at the start of the OLE period was associated with a rapid reduction in ARR. Both OCR-OCR as well as IFN-OCR patients maintained their robust reduction in ARR through the 3-year follow-up of the OLE period. After 5 years of follow-up, the proportion of patients with disability progression was lower in patients who initiated ocrelizumab treatment earlier (OCR-OCR), compared to patients who received initial IFN treat-

ment (IFN-OCR switchers), showing that patients who initiated ocrelizumab 2 years earlier accrued significant and sustained reductions in disability progression compared to patients switching from IFN.

Ocrelizumab conferma, dunque, le sue potenzialità nel rallentare in modo significativo la progressione della disabilità nella SM-PP.

Altrettanto interessante una sottoanalisi dello studio ORATORIO (Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis - NCT01194570) in una coorte di pazienti con grave disabilità (EDSS ≥ 6.0) e/o età >45 anni, mirata a verificare l'efficacia di OCR sull'endpoint "funzionalità degli arti superiori", misurato con il test dei nove pioli (9-HPT). I risultati sostanzialmente dimostrano che OCR può ridurre la progressione della disabilità degli arti superiori anche in pazienti con malattia o età più avanzata (Poster 619).

POSTER 619

Giovannoni G, et al. Ocrelizumab treatment effect on upper limb function in PPMS patients with disability: subgroup results of the ORATORIO study to inform the ORATORIO-HAND study design

Background: It is critically important, for independent daily living, to preserve upper limb function in patients with primary progressive multiple sclerosis (PPMS), especially among those with advanced disability. In the Phase III ORATORIO study (NCT01194570), ocrelizumab (OCR) demonstrated efficacy vs placebo (PBO) in reducing upper limb dysfunction, assessed by 9-Hole Peg Test (9HPT) in PPMS patients with Expanded Disability Status Scale (EDSS) ≤ 6.5 . An important unmet ne-

ed would be addressed if OCR benefited upper limb function in more disabled PPMS patients ineligible for inclusion in ORATORIO who are more representative of real-world clinical settings.

Objective: To assess the effect of OCR on upper limb function in subgroups of more disabled/older patients in ORATORIO, and thereby to inform the design of ORATORIO-HAND, a Phase IIIb, randomised, double-blind, placebo-controlled study in PPMS.

Methods: In ORATORIO, PPMS patients (N=732) with EDSS 3.0-6.5, aged 18-55 years were randomised (2:1) to OCR or PBO for ≥ 120 weeks and until a pre-specified number of EDSS progression events (primary endpoint) occurred. Efficacy of OCR in preventing confirmed 20% worsening in 9HPT was investigated in pre-specified baseline (BL) subgroups of EDSS ≥ 6.0 and age >45 years, and in an additional subgroup with 9HPT times >25 seconds (s).

Results: Subgroup analyses indicate that OCR reduces progression of upper limb disability in more disabled/older PPMS patients: relative risk reduction with OCR vs PBO in 12-week confirmed 9HPT was similar in patients with BL EDSS < 6.0 and ≥ 6.0 (40% vs 38%, interaction $p=0.9187$). It was also similar in patients with BL 9HPT ≤ 25 s and >25 s (49% vs 44%, interaction $p=0.8221$); however, 9HPT progression events mainly occurred in patients with 9HPT >25 s vs ≤ 25 s (PBO: 34.3% vs 17.8%; OCR: 21.5% vs 9.9%). In patients ≤ 45 years, OCR showed a weak trend for greater risk reduction for 9HPT progression than those >45 years (52% vs 33%, interaction $p=0.2854$).

Conclusions: Based in part on the observed encouraging treatment effect of OCR on upper limb function, the ORATORIO-HAND study has been

designed to further investigate the efficacy of OCR on upper limb function in a rigorous, controlled manner. Eligible patients will be randomised (1:1) to OCR or PBO for ≥ 120 weeks and until a pre-specified number of confirmed 9HPT progression events (primary endpoint) occur. Key entry criteria include EDSS 3.0-8.0, age 18-65 years, 9HPT >25 s. Screening will begin Q4 2018.

Nello stesso poster gli Autori presentano sinteticamente un nuovo studio specifico di prossimo avvio (ORATORIO-HAND), disegnato *ad hoc* per verificare, in maniera rigorosa, l'efficacia di OCR sulla disabilità degli arti superiori. La perdita di funzionalità degli arti superiori è in effetti molto frequente nei pazienti con SM-PP, e in generale nelle forme aggressive/progressive di SM, e ha un impatto estremamente sfavorevole sulla loro autonomia e qualità di vita, sulla la loro capacità di lavorare, con conseguente incremento anche dei costi sociali della malattia.

A tal proposito, si segnala che, tra i vincitori 2018 del Grant for Multiple Sclerosis Innovation (un'iniziativa di Merck, giunta alla 6a edizione), c'è anche una ricercatrice italiana, la Prof.ssa Franca Deriu dell'Università di Sassari, premiata in sede congressuale per il progetto *The effects of eccentric strength training on limb spasticity and muscle weakness in people with MS: a pilot study*. L'eccentric strength training è un tipo di esercizio in grado di migliorare l'attività motoria dei pazienti con SM, riducendone la spasticità e aumentandone la forza muscolare ■



L'intervista

Dott.ssa Alessia Di Sapia

*Responsabile del Centro SM e della S.C. di Neurologia
Ospedale Regina Montis Regalis, ASL CN1, Mondovì (Cuneo)*



Quando nasce il vostro Centro per la Sclerosi Multipla?

Il Centro nasce nel 2010, sotto la direzione del Dott. Franco Perla, presto coadiuvato dalla Dott.ssa Gabriella Turano. Io sono arrivata nel 2017, proveniente dal Centro di Riferimento Regionale Sclerosi Multipla di Orbassano (TO), e ho trovato una realtà piccola, ma molto ben organizzata, dinamica ed aperta all'innovazione.

Il Centro fa parte della Struttura Complessa di Neurologia, opera negli spazi del *Day Hospital* multispecialistico e fa parte della Rete Regionale per la Sclerosi Multipla.

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

Attualmente il Centro è diretto da me e vi lavora, oltre alla Dott.ssa Turano, la Dott.ssa Claudia Giliberto, che si occupa principalmente di patologie disimmuni neuromuscolari. Completano lo staff 2 infermiere specificatamente formate, le

Sig.re Patrizia Marmo e Daniela Sciolla; una terza infermiera si aggiungerà presto all'équipe.

Dal punto di vista della struttura (infrastrutture e apparecchiature), quali sono le risorse a disposizione di questo Centro?

Il Centro è operativo dal lunedì al venerdì dalle ore 8.00 alle ore 16.00 ed è costituito da una sala di terapia con 2 letti e 6 poltrone infusionali e un ambulatorio per le visite. Per i casi più complessi possiamo fare ricorso ai posti letto di ricovero ordinario in Neurologia. Inoltre disponiamo del laboratorio di Neurofisiologia Clinica per lo studio dei potenziali evocati multimodali e delle disfunzioni del piano pelvico. Nel Centro si praticano i prelievi per il monitoraggio delle terapie, le terapie infusionali e l'addestramento alle terapie iniettive; il monitoraggio multiparametrico per l'avvio della terapia con fingolimod viene effettuato in telemetria con la Cardiologia, che afferisce al nostro stesso *Day Hospital*. Dal Cen-

tro si raggiunge comodamente la Farmacia dell'Ospedale per il ritiro delle terapie. Presso il nostro Centro possiamo prendere in carico il paziente sin dal primo sospetto di malattia, curandone la fase diagnostica, i vari accertamenti clinico-strumentali che sono richiesti, fino alla fase di *follow-up* terapeutico. Il laboratorio centralizzato della nostra ASL ci permette di eseguire tutta la diagnostica differenziale sierologica e liquorale, mentre per le indagini di RM ci riferiamo alla Neuroradiologia di Cuneo o alla Radiologia di Savigliano (CN), dove peraltro è attivo un altro Centro SM con cui collaboriamo strettamente. I neurologi e le infermiere del Centro coordinano poi gli interventi dei vari specialisti che lungo il decorso della malattia concorrono alla cura della persona con SM: l'Oculista, l'Urologo, il Fisiatra, lo Psichiatra, il Ginecologo.

Quanti sono i pazienti afferenti al vostro Centro?

Attualmente al Centro afferiscono quasi 200 pazienti di cui

poco più di 130 sono in trattamento con immunomodulanti o immunosoppressori, mentre la restante parte, in fase progressiva di malattia, usufruisce di terapie sintomatiche. I pazienti in trattamento con terapie di II linea effettuano presso il Centro tutti gli esami ematochimici di controllo, mentre i pazienti in terapia con farmaci di I linea possono effettuarli da noi o presso punti di prelievo territoriale in prossimità del proprio domicilio, i cui referti sono peraltro prontamente visibili da noi sulla rete informatica ospedaliera.

I controlli hanno cadenza variabile a 3, 6 o 12 mesi, in base al trattamento in atto o alle caratteristiche della malattia, e si articolano in 4 ambulatori settimanali. I pazienti possono poi

accedere direttamente al Centro se necessitano di una visita urgente. È disponibile un neurologo reperibile H24 per le valutazioni indifferibili. I pazienti possono contattare il Centro telefonicamente o con casella mail dedicata: centrosm.mondovi@aslcn1.it.

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

Nel nostro Centro vengono prescritte e si effettuano tutte le terapie attualmente autorizzate per la SM. L'armamentario terapeutico del neurologo per questa malattia non è mai stato così ampio come oggi: accanto alle tradizionali terapie iniettive, glatiramer acetato e

interferone, ben sperimentate e di chiara efficacia in un certo numero di pazienti, si affiancano farmaci orali (fingolimod, dimetilfumarato, teriflunomide) ed infusionali, quali natalizumab, alemtuzumab, ed ora anche il primo trattamento autorizzato per le forme Primariamente Progressive con attività di malattia, ocrelizumab.

La SM può essere affrontata con terapie via via più efficaci, se necessario, o, nelle forme più attive, essere aggredita con trattamenti di induzione per un reset del sistema immunitario mediante immunoricostituzione selettiva. In quest'ambito siamo in attesa dell'autorizzazione all'uso di cladribina, primo farmaco che agisce con meccanismo di induzione per via orale.



L'ingresso dell'Ospedale Regina Montis Regalis di Mondovì (CN).

Nel nostro Centro eseguiamo una valutazione multidimensionale del paziente e della sua forma di malattia, con l'obiettivo di personalizzare il più possibile il trattamento in base alla tipologia di SM ed al suo grado di attività infiammatoria, scegliendo il farmaco più adatto in termini di rischi e benefici ed in relazione allo stile di vita del paziente.

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

A Mondovì c'è una Divisione di Riabilitazione che opera in regime ambulatoriale, domiciliare e, in casi selezionati, anche di ricovero. Quando necessario, i fisioterapisti prescrivono ausili e ortesi. I pazienti con spasticità resistente alle comuni terapie possono accedere a trattamenti con cannabinoidi o, in caso di spasticità focale, con tossina botulinica presso il nostro laboratorio di Neurofisiologia. Per la disfunzione vescicale nel nostro Ospedale si effettuano le valutazioni clinico-strumentali. Quando indicato, la riabilitazione del piano pelvico o il trattamento con tossina botulinica endovesicale possono essere effettuati presso i Presidi di Fossano e Savigliano, entrambi afferenti alla nostra stessa ASL. Non lontano da Mondovì, poi, vi è una struttura residenziale per ricoveri di sollievo orientata alla gestione dei pazienti con SM. Come vede, abbiamo veramente la possibilità di personalizzare il trattamento riabilitativo. Il Centro poi si avvale del



L'interno della sala di terapia del Centro SM.

supporto di neuropsicologi per la valutazione degli aspetti cognitivi connessi alla malattia e di psicoterapeuti formati sulla SM, che possono affiancare il neurologo nel processo di comunicazione della diagnosi.

Questo processo è fondamentale per instaurare quell'alleanza terapeutica da cui dipenderà la *compliance* del paziente ai trattamenti e quindi la riuscita della terapia, ma spesso lo psicologo concorre a sostenere il paziente ed il suo *caregiver* in tanti altri momenti "difficili" che possono intervenire nella storia clinica, quando la malattia si riacutizza o la disabilità progredisce. Infine cerchiamo di essere vicini ai nostri pazienti anche con incontri a carattere informativo-educazionale, per promuovere l'adozione di stili di vita corretti che possono influire positivamente sulla malattia.

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)?

Purtroppo una parte dei pazienti non ha ancora risposte per la sua forma di malattia, e mi riferisco a quelli con forme progressive di SM in cui la componente di infiammazione è apparentemente spenta.

Mancano in questo momento terapie in grado di svolgere una funzione di neuroprotezione, anche se qualcosa si sta muovendo in questo campo della ricerca, soprattutto nello studio di fattori promuoventi la rimielinizzazione, e speriamo che ne derivino presto risultati incoraggianti. Ho molta fiducia anche nello sviluppo delle tecniche di

neuroriabilitazione, in grado di potenziare le abilità residue e promuovere i fenomeni di plasticità cerebrale. In questo ambito, lo sviluppo di nuovi *device* indossabili consentiranno programmi di riabilitazione estensiva e di monitorarne l'efficacia.

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

Portiamo il nostro contributo a studi epidemiologici e di efficacia dei farmaci nella *real life* attraverso il Registro Nazionale della Sclerosi Multipla promosso dall'AIMS, oltre che a studi di fase IV. Inoltre siamo parte attiva nella Rete Piemontese dei Cen-

tri SM e con la Rete attualmente siamo coinvolti nella definizione di un PDTA del paziente con SM all'interno della nostra Regione, che sta per vedere la luce.

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

L'incidenza della malattia è in aumento, così come la sua prevalenza, ed il Centro è destinato quindi a crescere. Gli scenari terapeutici futuri consentiranno ad un numero maggiore di pazienti di avere accesso a terapie efficaci e il carico assistenziale aumenterà ulteriormente. Sarà quindi molto importante consolidare e stringere i rapporti di collaborazione tra i Centri

all'interno della Rete. La disabilità grave, che purtroppo con le terapie finora a disposizione talora noi neurologi non siamo riusciti ad evitare, andrà affrontata con politiche sanitarie *ad hoc*, nell'ambito dei piani di cura per la cronicità, e non escludo che il neurologo e l'infermiere dedicato alla SM possano essere chiamati a fare la loro parte anche sul Territorio. Sarebbe auspicabile un coordinamento tra neurologi e neuropsicologi per poter offrire ai nostri pazienti programmi di riabilitazione cognitiva. Speriamo di acquisire presto nuove forze nel nostro *team* per rispondere sempre in modo ottimale e tempestivo alle necessità di cura dei nostri pazienti ■



Lo staff del Centro SM dell'Ospedale Regina Montis Regalis di Mondovì - da sinistra: Giorgio Ficetto (Coordinatore Neurofisiologia), Alessia Di Sapia (Neurologa, Responsabile del Centro SM), Francesca Seghesio (Coordinatrice Day Hospital), Gabriella Turano (Neurologa), Daniela Sciolla e Patrizia Marmo (Infermiere), Claudia Giliberto (Neurologa).

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

Roma, 27-30 ottobre 2018

a cura della Redazione

Torna a Roma dopo 15 anni, nella fantastica cornice del Centro Congressi "La Nuvola", l'appuntamento annuale della Società Italiana di Neurologia (SIN). Con la partecipazione di circa 2.500 specialisti universitari, ospedalieri e del territorio, il Congresso è stato, come sempre, un momento importante di aggiornamento e confronto per la Neurologia italiana, che si colloca ai vertici mondiali per i risultati nella ricerca scientifica e nell'applicazione clinica, come ricordato nel di-

scorso di apertura dal Prof. Gianluigi Mancardi, Presidente della SIN. La SIN mette a disposizione *online* le centinaia di relazioni e poster presentati.

In tema di sclerosi multipla (SM), numerosi sono stati i contributi sulla cladribina, recentemente approvata in Europa, e che emerge come farmaco del tutto innovativo e con promettenti e ampie potenzialità.

Merck Serono ha dato il suo contributo non condizionato al Simposio "20 anni di Merck in sclerosi



multipla: presente e futuro", nel quale si è discusso di cladribina – sulla scia delle significative conferme *real life* di efficacia clinica e sicurezza presentate al 34° Congresso dell'*European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis* (ECTRIMS) e per le quali si rimanda al *report* pubblicato su questo stesso numero della Rivista – ma anche di IFNβ-1a per via sottocutanea (Rebif®), di cui si celebra il ventennale dell'immissione in commercio, contestuale all'ingresso dell'Azienda nell'area terapeutica della SM.



20 anni di Merck in sclerosi multipla: presente e futuro

Il simposio si è articolato in due sessioni. Nella prima - **"Interferone beta-1a e cladribina nel trattamento della sclerosi multipla"**, con moderatori la Prof.ssa Maria Pia Amato (Firenze) e il Prof. Giancarlo Comi (Milano) - sono state presentate le più recenti evidenze su cladribina e IFN β -1a sc.

Particolarmente innovativa la seconda sessione - **"La gestione della sclerosi multipla tra patient empowerment e Dr. Google: opportunità e criticità"**, con moderatori la Prof.ssa Maria Giovanna Marrosu (Cagliari) e la Prof.ssa Maria Trojano (Bari) - dedicata al tema dell'*empower-*

ment della persona con SM, in un periodo storico in cui il web costituisce una risorsa informativa di facile fruibilità per il paziente - di fatto, quella privilegiata - e che modifica in maniera importante e spesso sfidante la dialettica ed il confronto col neurologo.

PRIMA SESSIONE - Damiano Paolicelli (Bari)

Efficacia dell'interferone beta-1a nei pazienti lievi e moderati. Evidenze dal *real world*

Da quando gli interferoni sono stati approvati (1994-1998), il panorama terapeutico per la SM è straordinariamente cambiato, con l'avvento di farmaci più potenti ma di regola con un profilo di sicurezza più "impegnativo". L'IFN β -1a per quasi 20 anni è stato di fatto il trattamento *standard* per la SM recidivante-remittente (SM-RR).

Il suo posizionamento attuale è argomento di discussione, ma le più recenti evidenze di *real world* indicano che, in particolare l'IFN β -1a sc ad alto dosaggio, può avere ancora un ruolo importante nelle forme di malattia lievi-moderate.

Le conferme più recenti e significative di efficacia e sicurezza indicano che l'IFN β -1a sc ad alto dosaggio (44 μ g tre volte a settimana), a fronte di un profilo di sicurezza consolidato e assolutamente favorevole:

- ha un'azione rapida, con riduzione (*vs* placebo) dell'accumulo di lesioni cerebrali (CUA, *combined unique active lesions*) che si manifesta all'*imaging* di risonanza magnetica

(MRI) già dalla quarta settimana e che a 16 settimane si fa particolarmente evidente (riduzione fino al 50-60% e oltre) in specifiche aree della sostanza bianca clinicamente "eloquenti", quali il tratto cortico-spinale, la radiazione talamica anteriore sinistra e il fascicolo longitudinale superiore (analisi *post-hoc* dello studio IMPROVE - Giorgio A, et al. ePoster EP1511 ECTRIMS 2018);

- è in grado di centrare l'*endpoint* NE-DA-3 (assenza di recidive, di progressione della disabilità a 3 mesi e di lesioni T2 attive all'MRI) in tempi rapidi, con un effetto terapeutico clinico-radiologico evidente già dal II/III mese di trattamento (analisi esplorativa dello studio PRISMS - Traboulsee A, et al. BMC Neurol 2018);
- ha un'efficacia sulla progressione della disabilità confermata a lungo termine (15 anni) nella *real life* (studio PRISMS-15 - Kappos L, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015).

I dati di *real word* (RWE, *Real-World Evidence*) sono fondamentali per confermare il profilo di efficacia/sicurezza emerso dagli studi clinici controllati registrativi, dei quali sono ben noti i limiti legati fondamentale alla selezione di una popolazione di fatto "non reale" e alla brevità dell'osservazione. Gli RWE sono altresì importanti in un panorama terapeutico in costante evoluzione, che impone di colmare in tempi rapidi l'attuale *gap* tra la disponibilità crescente di principi attivi e la necessità di personalizzare la terapia, verso una medicina di precisione (*the appropriate treatment, to the right patient, at the right time*). In altri termini, la verifica dell'impatto a lungo termine dei diversi farmaci è uno *step* critico per definire la sequenza del trattamento (*escalation, switching, induction*) più appropriata per il singolo paziente nelle varie fasi della malattia.

A questo obiettivo ultimo mira lo studio RELOMIDS (*Retrospectively acquired cohort study to evaluate the*

long-term impact of different treatment strategies on disability outcomes in patients with Relapsing Multiple Sclerosis), recentemente avviato dal Centro di riferimento dell'Università di Bari, coordinato dalla Prof.ssa Maria Trojano. I *big data* nazionali da analizzare retrospettivamente sono quelli raccolti nel Registro Italiano Sclerosi Multipla, un *network* cui sono attualmente connessi oltre 130 Centri sparsi sul territorio nazionale, per un totale di oltre 51.000 pazienti.

L'analisi prevede comparazioni dirette con metodologia di *propensity score matching* sull'*outcome* clinico di progressione della disabilità a lungo termine (*endpoint* primario - mentre l'*endpoint* secondario è il tempo alla prima recidiva). Le coorti di pazienti selezionate nella prima fase dello studio (circa due anni), cui hanno partecipato 28 Centri, sono così costituite,

dopo i filtri previsti dal protocollo:

- **IFN-stayers**, 849 pazienti *naïve* trattati con IFN β -1a 44 μ g sc/tre volte a settimana fino all'ultima visita di *follow-up*;
- **IFN-switchers**, 97 pazienti *naïve* trattati con IFN β -1a e successivo *switch* (dopo circa 4 anni, essenzialmente per inefficacia) a fingolimod (FTY);
- **FTY-stayers**, 157 pazienti *naïve* trattati con fingolimod fino all'ultima visita di *follow-up*.

In sintesi, i risultati preliminari dello studio RELOMIDS, non ancora pubblicati, dimostrano che, dopo aggiustamento con *propensity-score* per età e grado di disabilità (EDSS) al basale (mai superiore a 3 nei pazienti arruolati), numero di recidive nell'anno precedente, genere e tipologia dell'esordio clinico di malattia:

- gli *outcomes* "progressione della disabilità confermata a 3 mesi" e

"recidive" non differiscono significativamente tra *FTY-stayers* e *IFN-switchers*;

- l'*outcome* primario "progressione della disabilità confermata a 3 mesi" non differisce significativamente tra *FTY-stayers* e *IFN-stayers*.

In altri termini, scegliere fingolimod come terapia iniziale all'esordio della malattia (*induction*) non sembra apportare alcun vantaggio sostanziale in termini di prevenzione della progressione della disabilità e di recidive rispetto ad una strategia di *escalation* da IFN β -1a ad alto dosaggio con successivo *switch* a fingolimod. Questi dati preliminari di *real world* indicano dunque che l'IFN β -1a sottocute ad alto dosaggio continua a mantenere un ruolo negli attuali paradigmi di trattamento della SM per la prevenzione della progressione della disabilità, sia nei pazienti *naïve* che in quelli con *switch*.

PRIMA SESSIONE – Pietro Annovazzi (Gallarate, VA)

Cladribina: fattori di successo nella sclerosi multipla

Il principale fattore di successo della cladribina risiede ovviamente nel suo meccanismo d'azione assolutamente peculiare. Cladribina ha un effetto complessivo di *reset* del sistema immunitario (IRT, *immune reconstitution therapy*) che si esplica attraverso una specifica, differenziata e discontinua riduzione dei linfociti B - meno marcata dei T e delle cellule *natural killer*, con effetti del tutto marginali su neutrofili e macrofagi. In sintesi, la cinetica unica di decremento/ricostruzione immunocellulare indotta da cladribina determina iniziale immunodepressione transitoria, seguita da una ricostituzione linfocitaria che non impatta sull'immunità innata

("protettiva" per tumori e, in parte, infezioni), ma si caratterizza per favorevoli modificazioni qualitative a lungo termine dell'immunità adattativa, che correlano ad un efficace, persistente e sicuro controllo della malattia. Da notare, inoltre, che la sua attivazione chinastica intracitoplasmatica determina apoptosi delle cellule bersaglio (con liberazione di corpi apoptotici inglobati dagli *scavengers*, senza danno per le cellule contigue) e non, come per altri farmaci immunomodulatori/immunosoppressori, lisi cellulare (necrosi), che esita, invece, in un rilascio locale di citochine e altri mediatori proinfiammatori che possono danneggiare in maniera irreversibile le

cellule adiacenti. L'effetto apoptotico concorre verosimilmente al favorevole profilo di tollerabilità/sicurezza di cladribina.

Dopo un percorso "accidentato", cladribina è stata finalmente approvata in Europa (nel 2017), ed oggi è disponibile anche in Italia. A conferma dei dati pivotali dello studio CLARITY (Fig. 1), all'ECTRIMS 2018 sono state presentate nuove evidenze, tra le quali si segnalano:

- la sostenuta efficacia clinica (*effectiveness*) dimostrata nella fase di estensione del CLARITY, con stato NEDA-3 (*no evidence of disease activity*, per assenza di recidive, assenza di progressione della disabilità a

6 mesi valutata con EDSS, assenza di lesioni T1 gadolinio-positivo e T2 attive all'MRI che persiste nel tempo (4 anni dall'arruolamento iniziale) anche nei pazienti randomizzati a placebo nella fase di estensione, in

percentuale (46%) non significativamente differente da quella osservata (48%) nel braccio sottoposto ad un secondo ciclo di cladribina (Giovannoni G, et al. ECTRIMS 2018, Poster P894 - vedi anche Comi G, et al.

Long-term effects of cladribine tablets on MRI activity outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the CLARITY Extension study. Ther Adv Neurol Disord, 2018) (Fig. 2);

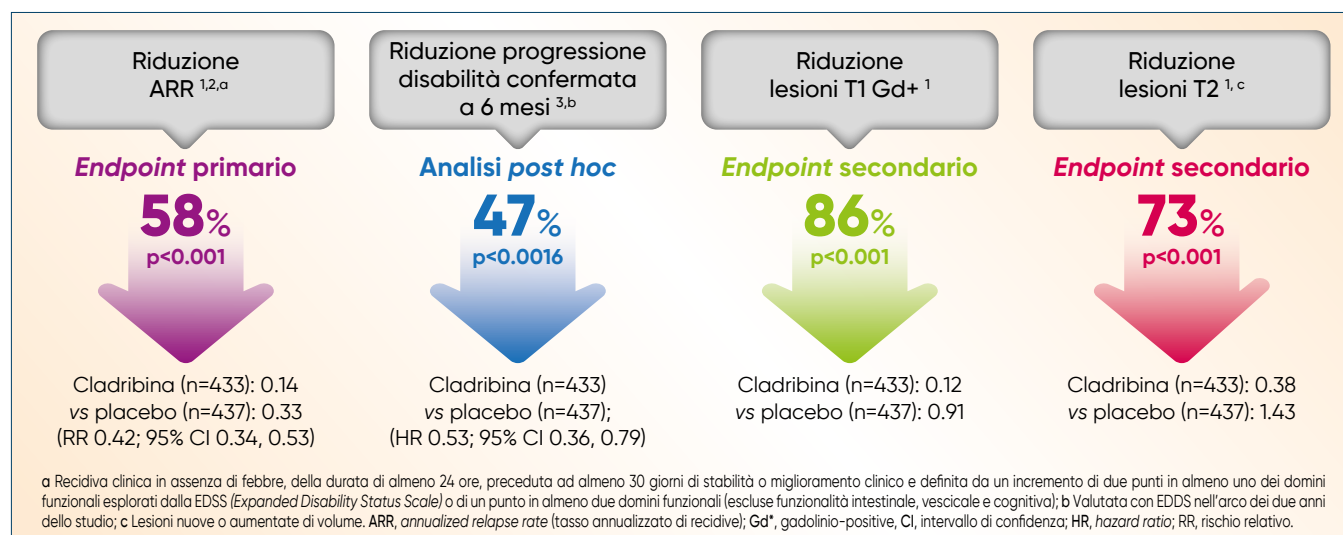


Figura 1. Studio registrativo CLARITY – Cladribina (3,5 mg/kg in due cicli al 1° e 2° anno, per massimo 20 giorni) si dimostra efficace a 2 anni (vs placebo) su tutti gli endpoint clinici e di risonanza magnetica. L'efficacia persiste ben oltre il periodo di somministrazione. *Referenze bibliografiche:* 1. Giovannoni G et al. N Engl J Med 2010;362:416–26; 2. Schippling S et al. ECTRIMS 2018 [P549]; 3. Cook S et al. AAN 2016 [P3.058]

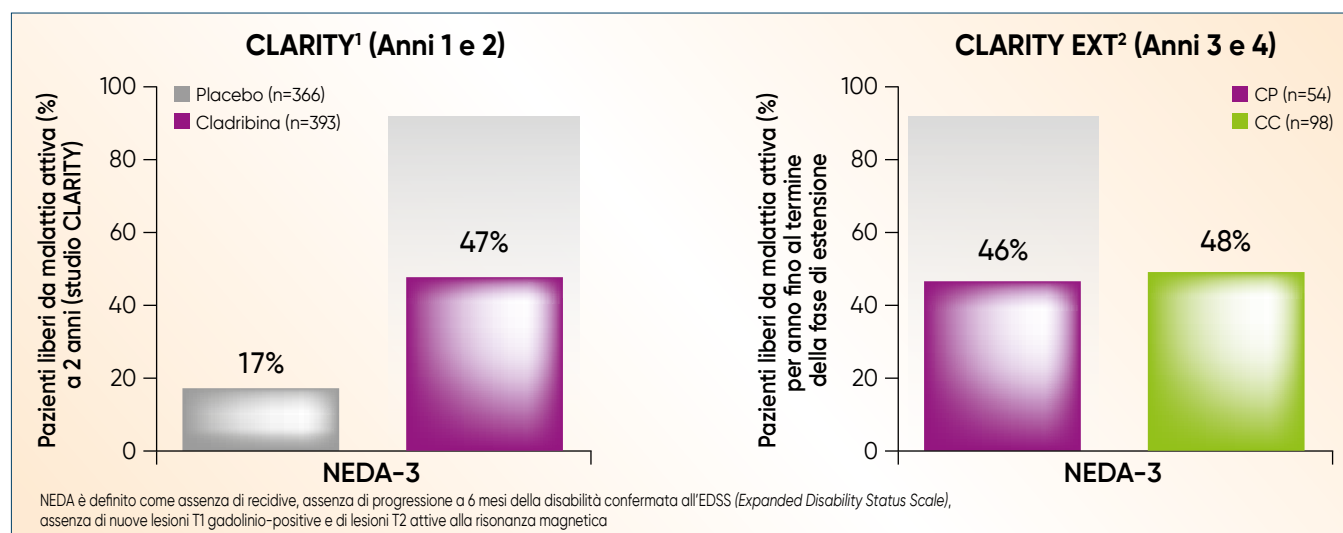


Figura 2. Analisi post-hoc dello studio CLARITY e della sua fase di estensione (CLARITY EXT). Dopo 20 giorni di trattamento con cladribina 3,5 mg/kg al 1° e 2° anno, lo stato NEDA-3 annuale (No Evidence of Disease Activity) è mantenuto fino a 4 anni sia nel braccio che ha continuato con cladribina (CC), sia nel braccio passato a placebo (CP) nella fase di estensione. I risultati dimostrano l'efficacia di cladribina persistente ben oltre il periodo di dosaggio e la non necessità di un ritrattamento «di principio» dopo il completamento del ciclo biennale. *Referenze bibliografiche:* 1. Giovannoni G et al. Lancet Neurol 2011;10:329–372; 2. Giovannoni G et al. ECTRIMS 2018 [P894]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21397565> – Durability of NEDA-3 status in patients with relapsing multiple sclerosis receiving cladribine tablets: CLARITY extension

¹ La dose raccomandata cumulativa di cladribina è di 3,5 mg/kg di peso corporeo in 2 anni, somministrata come un 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 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, fino a raggiungere la dose cumulativa determinata in base al peso corporeo (da un minimo di 4-5 compresse ad un massimo di 10).

- la sostenibilità a lungo termine dell'effetto clinico del farmaco anche in pazienti ad alta attività di malattia randomizzati al braccio placebo nella fase di estensione del CLARITY, con un tasso annualizzato di recidive (ARR) pari a 0,15, identico a quello della coorte con più bassa attività di malattia (*Vermersch P, et al. ECTRIMS 2018, Poster 564 – vedi anche Giovannoni G, et al. Efficacy of cladribine tablets in high disease activity subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis: A post hoc analysis of the CLARITY study. Mult Scler, 2018*).

In altri termini, l'efficacia clinica di cladribina si prolunga ben oltre il periodo di dosaggio, senza necessità di ulteriore trattamento, anche nei pazienti ad alta attività di malattia. Sono importanti conferme della capacità di cladribina di indurre un *reset* immunitario persistente, ovvero di virare lo stato immunitario patologico che sostiene e mantiene la SM in uno stato "fisiologico" di *non-self* reattività, senza *overshoot* linfocitario.

Del tutto favorevoli anche i dati di *safety*, come dimostrato dai risultati, presentati all'ECTRIMS 2018 (*Cook S, et al. ECTRIMS 2018, Poster P875*), di un'analisi osservazionale integrata degli studi CLARITY, CLARITY Extension, ORACLE e del registro PREMIERE (compresi dati relativi a 6 mesi di commercializzazione in Europa), con *follow-up post-marketing* prolungato fino a 10 anni. Si conferma, infatti, il favorevole profilo di eventi avversi emergenti dal trattamento (TEAE, *treatment emergent adverse events*) evidenziato negli studi registrativi, in costante assenza di segnalazioni di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) e di incremento del "rischio oncologico" anche a lungo termine.

Si dimostra un aumento minimale, peraltro atteso, del rischio di linfopenia grave (grado 3-4 / 0.11-0.12 per 100 pazienti-anno *versus* 0 nei bracci placebo), di infezioni gravi (0.63-0.60 per 100 pazienti-anno *versus* 0.44-0.69 nei bracci placebo) e di infezioni gravi da *Herpes Zoster* (0,05-0.06 per 100 pazienti-anno *versus* 0 nei bracci placebo). Da notare che:

- la linfopenia di grado 4 è più frequente in pazienti ritrattati con cladribina al secondo anno quando la loro conta linfocitaria non è ancora rientrata in linfopenia non grave (grado 2);
- l'infezione da *Herpes Zoster* è più frequente in pazienti con conta linfocitaria <500/mm³ (linfopenia grado 3-4).

Sono dati importanti dal punto di vista pratico per la selezione e un appropriato monitoraggio del paziente. In fase di selezione è necessario verificare:

- lo stato immunitario rispetto al *virus* varicella-Zoster: se non immune, va prescritta la vaccinazione e il trattamento con cladribina può iniziare soltanto dopo 6 settimane dall'ultima dose;
- l'eventuale positività per infezione latente tubercolare (test Quantiferon); se presente, si deve iniziare subito terapia eradicante e dopo almeno un mese, consultato l'infettivologo, può essere avviato il trattamento con cladribina;
- la presenza di neoplasia maligna attiva, che è una controindicazione al trattamento con cladribina; è pertanto importante verificare anche la regolarità degli *screening* neoplastici raccomandati per genere ed età (mammografia, Pap-test/HPV-test, sangue occulto nelle feci).

Il monitoraggio prevede:

- il controllo regolare di emocromo

e della formula leucocitaria, a 2 e 6 mesi dopo il ciclo annuale di terapia (con controllo pre-dose prima del ciclo del secondo anno)¹; il ritrattamento va differito (fino a 6 mesi) con linfocitemia < 800/mm³;

- l'intensificazione dei controlli (ogni mese) con linfopenia di grado 3 (< 500/mm³);
- la "copertura con Acyclovir con linfopenia di grado 4 (< 200/mm³), integrata da opportuni consigli dietetici "precauzionali" per una possibile infezione da *Listeria*, che al momento non è comunque segnalata come rischio potenziale cladribina-correlato.

In conclusione, cladribina:

- ha caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche ottimali per il trattamento della SM;
- dimostra efficacia elevata e persistente anche in pazienti ad alta attività di malattia e/o con fallimento di precedenti terapie (indicazione approvata – vedi Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto);
- ha un potenziale induttivo che potrebbe essere sfruttato anche nelle fasi iniziali di malattia e nella CIS (*Freedman MS, et al. The efficacy of cladribine tablets in CIS patients retrospectively assigned the diagnosis of MS using modern criteria: results from the ORACLE-MS study. Mult Scler J Exp Transl Clin, 2017*), come pure per uno *switch* precoce dopo fallimento di un "prima linea";
- ha un profilo di sicurezza favorevole che poggia su dati corposi per numerosità campionaria e durata di *follow-up*; la principale area di attenzione resta quella della linfopenia e del rischio infettivo conseguente;
- comporta un carico minimo di terapia per il paziente e di monitoraggio per il Centro.

PRIMA SESSIONE - Lucia Moiola (Milano)

Caratterizzazione del paziente: algoritmi decisionali per un approccio personalizzato al trattamento

Nella gestione della SM vale lo storico aforisma “time is brain and what is lost is not regained”. Essenziali sono dunque una diagnosi e un trattamento precoci, che consentano di preservare la riserva neurologica ed i correlati meccanismi di riparazione, e quindi di rallentare/prevenire la progressione della malattia, considerando anche che restano scarse le possibilità terapeutiche nelle forme progressive, soprattutto nelle fasi tardive (Giovannini G, et al. *Brain health: time matters in multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord*, 2016).

La SM è una patologia eterogenea, caratterizzata da processi fisiopatologici di infiammazione e neurodegenerazione a variabile espressione diacronica, che possono anche restare subclinici. Ne consegue la necessità di personalizzare il trattamento, valutando caso per caso il bilancio rischio/beneficio di ogni possibile strategia terapeutica in un preciso momento della storia clinica di un determinato paziente. Non esistono due pazienti uguali per decorso della malattia, risposta al trattamento e atteggiamento rispetto alla loro malattia e alle opzioni terapeutiche.

Il raggiungimento di uno stato NEDA-3 è attualmente “l'ambizioso” obiettivo del trattamento. L'ampia disponibilità di farmaci (oltre 13 al momento, nessuno agli inizi degli anni Novanta) non semplifica la decisione terapeutica, ma di fatto la rende più impegnativa. In accordo con le linee guida internazionali (Montalban X, et al. *ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Mult*

Scler, 2018; Rae-Grant A, et al. *Practice guideline recommendations summary: disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology*, 2018), il principio guida resta la precocità del trattamento (prima finestra di opportunità) e, soprattutto, lo switch precoce se il trattamento iniziale si riveli non in grado di controllare al me-

glio la malattia (seconda finestra di opportunità); terapia alla diagnosi e sua ottimizzazione, appena si renda necessaria, impattano infatti favorevolmente sulla prognosi a lungo termine (Ziemssen T, et al. *Optimizing treatment success in multiple sclerosis. J Neurol*, 2016).

Nella personalizzazione della terapia occorre valutare, oltre al bilancio beneficio-rischio, diversi fattori prognostici (Tab. 1) ed individuali. Per questi ultimi, occorre indagare su stili di vi-

FATTORI PROGNOSTICI NELLA SCLEROSI MULTIPLA

FAVOREVOLI

Sesso femminile
Età all'esordio < 40 anni
Razza caucasica
Non fumatori

Basso numero bande oligoclonali
Bassi livelli di neurofilamenti
Normale dosaggio vitamina D

Basso numero di ricadute
Completo recupero da ricadute
Tardiva progressione disabilità

Tipologia di interessamento (sensitivo/neurite ottica)

Basso carico lesionale alla RM
Nuove T2 e lesioni Gd+ < cut-off
Assenza di *black holes*
Assenza di atrofia
Assenza lesioni sottotentoriali e/o spinali

Demografici

Biologici

Clinici

Risonanza magnetica

SFAVOREVOLI

Sesso maschile
Età all'esordio > 40 anni
Razza afro-americana
Fumatori

Alto numero bande oligoclonali
Alti livelli di neurofilamenti^a
Basso dosaggio vitamina D

Alto numero di ricadute
Incompleto recupero da ricadute
Precoce progressione disabilità

Tipologia di interessamento (motoria/cerebellare/spinale)

Alto carico lesionale alla RMN
Nuove T2 e lesioni Gd+ > cut-off
Presenza di *black holes*
Presenza di atrofia precoce
Presenza lesioni sottotentoriali e/o spinali

^a In validazione sia come fattore prognostico al basale che come biomarcatore di risposta al trattamento (vedi report su ECTRIMS 2018 in questo stesso numero e, per un approfondimento generale sui biomarcatori, l'articolo pubblicato nel supplemento al n. 2/2018 della Rivista, accessibile previa registrazione gratuita).

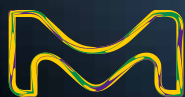
Tabella 1. Fattori prognostici nella sclerosi multipla.

ta ed eventuali comorbidità (ipertensione arteriosa, cardiopatia, diabete, neoplasia in atto, etc.), sulla presenza di decadimento cognitivo, che può impattare sulla comprensione del percorso terapeutico e sull'aderenza anche al monitoraggio, sulla pianificazione familiare ed un eventuale desiderio di genitorialità. Ma forse il fattore individuale più importante nella decisione terapeutica, da condividere, è la percezione del rischio del paziente ma anche dello specialista che, ad esempio, non deve trasmettere i propri "giustificati" timori su un farmaco più potente verso il quale è orientato. Nella definizione del bilancio beneficio-rischio, lo specialista deve considerare e programmare tutte le azioni possibili per minimizzare il rischio, ovvero: piena e aggiornata conoscenza del meccanismo d'azione del trattamento e dei possibili eventi avversi; accurata profilazione del paziente, integrata da una sorta di carta di identità infettivologica; educazione e informazione continua del paziente, pre- e post-trattamento; programmazione di un appropriato monitoraggio. Infine, la personalizzazione del trattamento presuppone ovviamente la conoscenza di terapie pregresse, an-

che se restano gravemente lacunose le nostre attuali conoscenze sulle "stigmatate" lasciate da altri farmaci e sulla loro importanza nel condizionare la risposta al nuovo trattamento.

Numerosi gruppi di studio hanno proposto diversi algoritmi per guidare la strategia terapeutica. In tutti i casi si tende a mantenere la distinzione "classica" tra *escalation therapy* e *induction therapy*. L'*escalation* è di fatto una terapia cosiddetta di mantenimento, che implica la somministrazione continua di un immunomodulatore/immunosoppressore progressivamente più potente (con *switch* ripetuti); in altri termini, l'efficacia clinica del farmaco è comunque strettamente correlata al periodo di somministrazione/dosaggio. Nell'*induction*, al contrario, la somministrazione può essere non continua, fino a configurarsi – come nel caso oltremodo significativo di cladribina – come una IRT, con immunosoppressione transitoria seguita da ricostituzione linfocitaria qualitativamente diversa da quella patologica "basale", verso uno stato "fisiologico" di *non-self* reattività (*reset*), persistente ben oltre il periodo di dosaggio del farmaco senza necessità di ritrattamento. Basandosi sulle considerazioni pre-

cedenti, è possibile proporre degli algoritmi terapeutici per le due situazioni tipiche nella pratica clinica quotidiana: il paziente *naïve* e il paziente *subresponder* al trattamento in atto. Nei *naïve* occorre regolarsi sui fattori prognostici sfavorevoli (malattia ad alta attività - ad esempio, secondo il criterio B di prescrizione dell'AIFA: malattia con andamento severo e rapidamente evolutivo fin dall'esordio), la cui presenza impone di scegliere tra terapia di mantenimento ad alta efficacia (fingolimod, natalizumab - per ocrelizumab si resta in attesa di dati di conferma, in particolare dallo studio ENSEMBLE, "An open-label, single-arm study to evaluate the effectiveness and safety of ocrelizumab in patients with early stage relapsing remitting multiple sclerosis") e IRT (cladribina, o anche alemtuzumab - *extrema ratio* è il trapianto di cellule staminali ematopoietiche, HSCT). In assenza di fattori sfavorevoli, è possibile scegliere un'*escalation/maintenance therapy* con gli iniettivi "classici", teriflunomide o dimetilfumarato, però con uno stretto monitoraggio clinico, neuroradiologico (*rebaseline* MRI, modulato sul tempo d'azione del farmaco prescritto) e di aderenza del



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

Rebinfo 
Dal 2004 sempre con te

REBINFO.IT
ogni giorno,
al fianco
del paziente

Device

Assistenza

Informazioni
e consigli

Servizi

Numero Verde
800-44.44.22

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

MERCK

paziente, mirato ad individuare precocemente i *subresponders*. L'individuazione del *subresponder* non è facile, anche perché non c'è unanimità sulla definizione di risposta terapeutica subottimale e gli *score* di valutazione proposti (*mRio score*: Sormani MP, et al. *Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis*. *Mult Scler*, 2013; *MAGNIMS score*: Wattjes MP, et al.; *MAGNIMS study group*. *Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis - establishing disease prognosis and monitoring patients*. *Nat Rev Neurol*, 2015) hanno importanti limiti sulla valutazione delle dimensioni delle lesioni cerebrali (puntiformi o pseudotumorali), sul valore prognostico delle localizzazioni (sottotensoriali e midollari vs periventricolari o sottocorticali), sulle caratteristiche delle recidive (lievi, ovvero sensitiva/neurite ottica vs gra-

ve, ovvero motoria/cerebellare/spinale; con o senza recupero completo). In riferimento agli *score*, va ribadito che NEDA-3 è un obiettivo ambizioso e che pertanto una valutazione personalizzata può fissare il MEDA (*minimal evidence of disease activity*) come obiettivo realistico ed accettabile nel singolo paziente.

Nel *subresponder* le evidenze disponibili dimostrano comunque che:

- nel paziente *naïve* lo *switch* laterale (tra “prime linee”: interferoni, glatiramer acetato, ma anche teriflunomide e dimetilfumarato) ha un razionale soltanto per comparsa di eventi avversi correlabili al trattamento di *escalation* iniziale;
- se il paziente *naïve* manifesta recidiva in corso di un trattamento di “prima linea”, lo *switch* deve essere verticale e tempestivo alla “seconda linea” optando per: a) fingolimod, natalizumab, ocrelizumab, sceglien-

do di fatto una terapia di mantenimento più aggressiva; b) IRT con cladribina o alemtuzumab;

- l'*induction* è ovviamente la scelta obbligata in presenza di malattia ad alta attività, considerando che è possibile, qualora si renda necessario (risposta subottimale), lo *switch* tra “seconde linee”, con possibilità di ritrattamento.

In assenza di studi di *real life* per lo *switch* dalle prime linee alle nuove terapie e di studi di confronto di efficacia delle nuove seconde linee, va ribadito il ruolo primario del neurologo che possiede strumenti per decidere e l'importanza della condivisione di scelte difficili nell'ambito del *team* del Centro SM. Lo *switch* impone infatti conoscenze approfondite sul meccanismo d'azione dei vari farmaci, che debbono guidare il sequenziamento immunologico e terapeutico ed anche un'eventuale *exit strategy*.

SECONDA SESSIONE - Giancarlo Di Battista (Roma), Elisabetta Signoriello (Napoli)

Empowerment del paziente e centralità del medico: 20 anni di evoluzione del rapporto medico/paziente

La retorica domanda che oggi ci si pone è se e come sia effettivamente cambiato lo scenario clinico-terapeutico della SM. In effetti, fino a circa 20 anni fa – come ha sottolineato il Dott. Di Battista, un esperto “di lungo corso” – non era disponibile alcun trattamento specifico per la SM e il ruolo dello specialista si limitava ad una puntigliosa valutazione anamnestico-clinica, con scarse soddisfazioni sui risultati terapeutici. Il rapporto con il paziente era di tipo “verticistico”, con comunicazione e dialogo limitati allo stretto necessario; lentissima era anche la diffusione del sapere nella comunità

scientifica, affidata esclusivamente al supporto cartaceo, persino per ricopiare/archiviare le immagini di RM. Agli inizi degli anni Novanta è iniziata una vera e propria rivoluzione, segnata dall'approvazione degli interferoni e dalla progressiva rapida implementazione del *World Wide Web*. In pochi anni il panorama terapeutico è “esploso”: è iniziato un accumulo impressionante di dati sempre più rapidamente condivisibili da tutta la comunità scientifica e, soprattutto, è radicalmente cambiato il rapporto medico-paziente.

Il paziente – come sottolineato dalla

Dott.ssa Signoriello, una giovane specialista, di fatto *digital native* – ha oggi un ruolo sempre più centrale nel difficile percorso di gestione della sua malattia. È un paziente internauta, informato da più fonti (non raramente in maniera non corretta) ed esigente, che rende di fatto più impegnativo il compito prioritario dello specialista: quello di instaurare un rapporto di fiducia non soltanto “deontologicamente” corretto, ma anche empatico, premessa di aderenza e successo della terapia. Da notare che la diffusione pervasiva della comunicazione digitale e dei *social network* espone

il curante a potenziali problematiche medico-legali; in tal senso, si pensi banalmente alla concreta possibilità che il paziente gli invii direttamente, agli orari più impensati, referti o richieste di consiglio senza un necessario filtro, ad esempio, su numeri telefonici dedicati da affidare eventualmente ad un *case manager*. Inoltre, questa eccessiva facilità di comunicazione può compromettere una certa “distanza formale” medico-paziente che, senza tornare al rapporto “verticistico”, va preservata, pena il rischio per il curante di una perdita di autorevolezza deleteria per l’ottimale gestione della malattia.

Nella pratica clinica quotidiana è importante considerare che Google è ormai la seconda fonte preferenziale di informazioni per il paziente, subito dopo il curante che, di fatto, spesso deve per così dire confrontarsi con Google, ovvero con quello che il paziente ha raccolto ed interpretato dalla libera navigazione in Rete, *fake*

news comprese. Un’importante azione dello specialista è senz’altro quella di “smontare” in maniera convincente eventuali opinioni non corrette del paziente e nel contempo informarlo sui siti attendibili e che possono essergli di aiuto concreto, primo fra tutti quello dell’Associazione Italiana Sclerosi Multipla (AISM). Il rischio dietro l’angolo è di arrivare comunque ad una sorta di *msAdvisor* con un *social ranking* di gradimento del Centro e/o del singolo specialista, basata su esperienze del tutto soggettive che non tengono conto, ad esempio, dell’estrema eterogeneità della malattia.

L’*empowerment* mediatico del paziente - che pure può rafforzarne la capacità di autodeterminazione finalistica, ovvero di fare delle scelte e di trasformare queste scelte nelle azioni e nei risultati desiderati (*The World Bank PovertyNet “Empowerment”*) con impatto favorevole su aderenza e strategie di *coping* - ha dunque importanti rischi potenziali e deve es-

sere gestito in maniera appropriata. I rischi potrebbero tra l’altro portare – soprattutto di fronte ad un paziente con eccesso di autodeterminazione, se non decisamente “aggressivo”/ assertivo - ad un bivio pericoloso, del tipo “*the gambit or the gamble?*”, “la mossa o l’azzardo?”, in cui lo specialista è pericolosamente incerto sul da farsi, ovvero si domanda se stia per caso giocando una partita a scacchi in cui deve attendere la mossa dall’“avversario” o piuttosto stia tirando dei dadi per sfidare la sorte e vedere cosa infine succederà. In altri termini, è necessario un *empowerment* anche dello specialista, nell’ottica di un approccio condiviso e di una decisione terapeutica condivisa (“alleanza terapeutica”), evitando da un lato problematiche di tipo relazionale (il paziente perde fiducia e chiede aiuto al... dott. Google), dall’altro uno scenario in cui egli diventa un mero strumento per mediare l’accesso alle terapie del paziente (Fig.3).

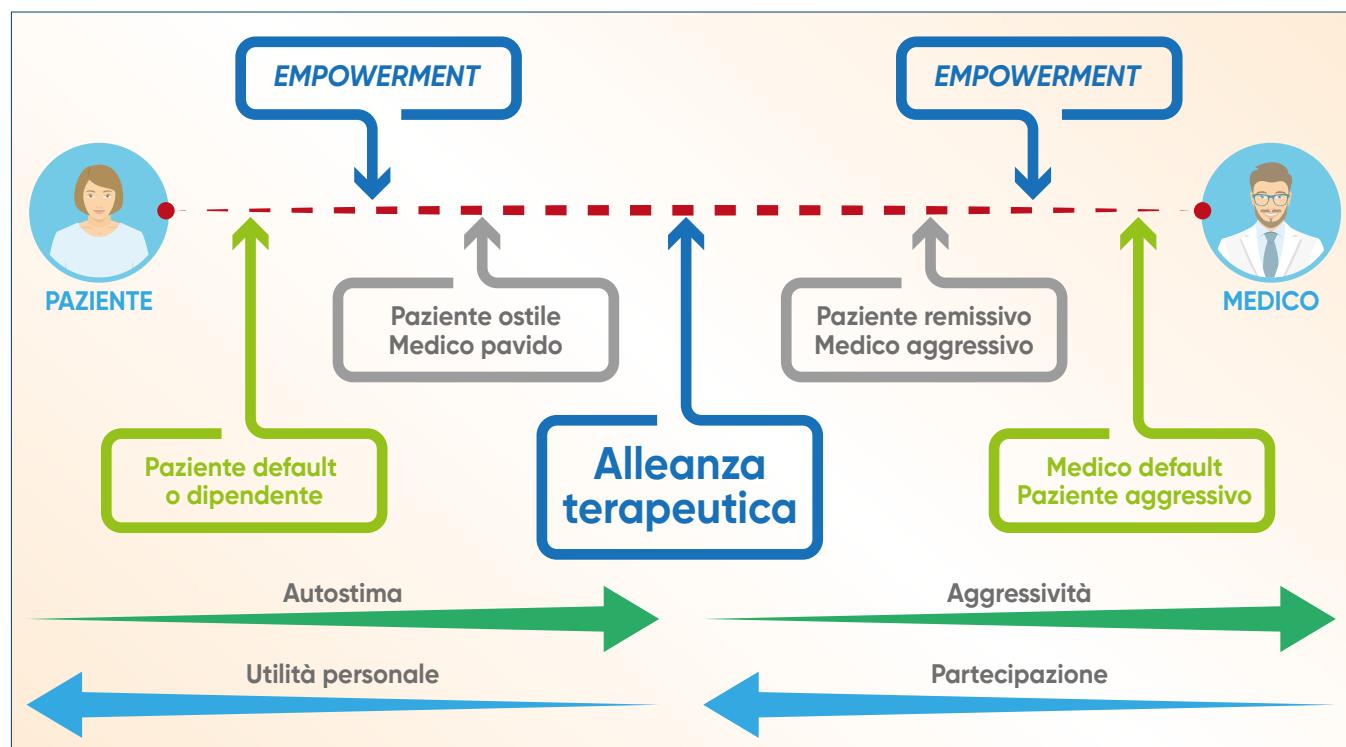


Figura 3. Rapporto medico-paziente nell’era digitale. Schema semplificato delle dinamiche correlate all’empowerment del medico e del paziente e dei loro possibili esiti.

Da sottolineare, infine, che un mancato *empowerment* del paziente ha conseguenze soltanto per lui, quello dello specialista può creare problemi a tutta la sua popolazione di pazienti.

Nella discussione finale sull'intervento "a due voci" sull'*empowerment* e nella successiva Tavola Rotonda sullo stesso tema - moderata dal Dott. Eugenio Santoro (dell'Istituto "Mario Negri" di Milano, esperto di informatica medica)², con la partecipazione dalla Prof.ssa Paola Cavalla (Torino), del Dott. Luigi Lavorgna (Napoli), del Dott. Andrea Paolillo (Roma, per Merck) e della Dott.ssa Carla Tortorella (Roma) - si è aperto un vivace dibattito sulle complesse, importanti e spesso trascurate problematiche correlate al rapporto medico-paziente nell'era Internet.

Tra le varie considerazioni emerse, si segnalano:

- la necessità di un cambiamento culturale del medico, che non può ignorare i *social network* ma deve imparare a sfruttarli al meglio nel rapporto con il paziente;
- l'importanza di incentivare una formazione specifica già nei Corsi di Laurea in Medicina, da continuare in quelli di specializzazione, mirata a fornire *skills* e *tools*, soprattutto comunicativi, adeguati per gestire un rapporto sempre più difficile;

- l'importanza di fissare comunque dei "paletti" per evitare perdita di autorevolezza e/o confusione dei ruoli, mantenendo sempre il rispetto reciproco;

- la necessità per lo specialista di essere sempre aggiornato su quel che accade nel "mondo della sclerosi multipla" e di disporsi all'ascolto del paziente per coglierne paure e aspettative (si consideri che in futuro avranno sempre più importanza i PRO, *patient reported outcomes*), ma anche la possibilità di isolarsi e difendersi da una comunicazione mediatica pervasiva, in particolare costruendo una gestione in *team* delle urgenze;

- il devastante impatto delle *fake news*, correlato alla "semplificazione del sapere" e contro cui - in attesa di "nuove armi" - la principale difesa è rappresentata dall'aggiornamento professionale e dall'informazione continua del paziente;

- il ruolo importante, per un "corretto" *empowerment* del paziente e del medico, non soltanto dei *social media* ma anche dei *forum* e delle cosiddette *online community*, sempre più diffusi soprattutto tra i giovani pazienti nativi digitali.

Particolarmente significativa in tal senso l'esperienza del Dott. Lavorgna, che ha illustrato brevemente i successi di *smsocialnetwork*, il primo *social*

network in Italia da lui creato, sulla spinta di una forte esigenza di "essere più chiaro con i pazienti, oltre la breve visita ambulatoriale", per tutti coloro che vivono e "convivono" la malattia o vogliono semplicemente informarsi, sotto la "supervisione" di neurologi e psicologi (che peraltro non cancellano nulla di quello che si scrive sul social, ma lo commentano criticamente)³; il Dott. Lavorgna è stato anche protagonista del docufilm "*Seeing MS from the Inside Out*" - presentato da Merck, in prima mondiale, all'ECTRIMS 2018 - che traduce in linguaggio artistico l'esperienza vissuta da chi è toccato dalla patologia;

- l'importanza per l'*empowerment* anche di una scheda informativa sui farmaci dettagliata ma orientata sulle paure e i dubbi e, più genericamente, sulle priorità del "paziente persona", ovvero che vada oltre i foglietti illustrativi; ne è un esempio il progetto *in progress* di un gruppo di lavoro del RIREMS (*Raising Italian Researchers in MS*) - Progetto supportato da Merck, Azienda particolarmente attenta all'*e-health*⁴, e sinteticamente illustrato dalla Dott.ssa Carla Tortorella - di "Elaborazione di un documento informativo e di un documento di consenso condivisi sui farmaci per la Sclerosi Multipla (SM)", in corso di validazione nella pratica clinica⁵ ■

² Per approfondimenti sull'attività e i campi di interesse del Dott. Santoro si rimanda al Report delle Attività 2017 dell'Istituto "Mario Negri". Il Dott. Santoro fa parte del gruppo di esperti della 1^a Consensus Conference Italiana per il Patient Engagement (CCiPE), sul cui sito sono disponibili le raccomandazioni recentemente pubblicate.

³ Per approfondimenti vedi: Lavorgna L, et al. Health-related coping and social interaction in people with multiple sclerosis supported by a social network: pilot study with a new methodological approach. *Interact J Med Res* 2017; Lavorgna L, et al. Fake news, influencers and health-related professional participation on the Web: a pilot study on a social-network of people with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2018.

⁴ Ad esempio, il tema della terza edizione del Premio Merck in Neurologia è "La Digital Technology per migliorare la qualità di vita della persona con sclerosi multipla in ambito lavorativo o relazionale".

⁵ Come si legge nella pagina dedicata del RIREMS, "i documenti elaborati dal Gruppo con l'egida della Società Italiana di Neurologia rappresentano uno strumento volto a guidare e supportare l'attività dei clinici che si occupano di Sclerosi Multipla nella delicata fase dell'informazione e dell'acquisizione del consenso al trattamento terapeutico. Si tratta di modelli forniti allo scopo di garantire la qualità e l'uniformità dell'approccio al tema del consenso informato che non devono essere intesi come alternativa al colloquio diretto con il paziente né motivo di esonero dalla attenta valutazione delle peculiarità di ogni singolo caso".

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MAVENCLAD® 10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 10 mg di cladribina.

Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa contiene 64 mg di sorbitolo.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.
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	
kg	Settimana 1	Settimana 2
da 40 a < 50	40 mg (4 compresse)	40 mg (4 compresse)
da 50 a < 60	50 mg (5 compresse)	50 mg (5 compresse)
da 60 a < 70	60 mg (6 compresse)	60 mg (6 compresse)
da 70 a < 80	70 mg (7 compresse)	70 mg (7 compresse)
da 80 a < 90	80 mg (8 compresse)	70 mg (7 compresse)
da 90 a < 100	90 mg (9 compresse)	80 mg (8 compresse)
da 100 a < 110	100 mg (10 compresse)	90 mg (9 compresse)
110 e oltre	100 mg (10 compresse)	100 mg (10 compresse)

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 neutrofili, della conta eritrocitaria, dell'ematocrito, dell'emoglobina o della conta piastrinica in confronto ai valori basali, benché abitualmente tali parametri rimangano nei limiti della norma.

Si possono attendere reazioni avverse ematologiche additive nel caso la cladribina venga somministrata prima o in concomitanza con altre sostanze che alterano il profilo ematologico (vedere paragrafo 4.5).

La conta linfocitaria deve essere determinata

■ prima di iniziare MAVENCLAD nell'anno 1,

■ prima di iniziare MAVENCLAD nell'anno 2,

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

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

Infezioni

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

Infezioni latenti, comprese tubercolosi o epatite, possono essere attivate. Occorre quindi effettuare uno screening per le infezioni latenti, in particolare tubercolosi ed epatite B e C, prima di iniziare la terapia nell'anno 1 e nell'anno 2. L'inizio del trattamento con MAVENCLAD deve essere rimandato fino a che l'infezione non sia stata 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 (1976 pazienti, 8.650 anni paziente) non è stato segnalato alcun caso di LMP. Tuttavia, prima di iniziare il trattamento con MAVENCLAD deve essere effettuata una risonanza magnetica per immagini (RMI) basale (in genere entro 3 mesi).

Neoplasie maligne

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

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

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

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

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 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 vaccinale attiva.

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

Inibitori potenti delle molecole di trasporto ENT1, CNT3 e BCRP

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

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

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

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

Induttori potenti dei trasportatori BCRP e P-gp

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

Contraccettivi ormonali

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Contraccezione negli uomini e nelle donne

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

Nelle donne in età fertile, una gravidanza deve essere esclusa prima dell'inizio del trattamento con MAVENCLAD nell'anno 1 e nell'anno 2, e prevenuta usando misure contraccettive efficaci durante il trattamento con cladribina e almeno nei 6 mesi successivi all'assunzione dell'ultima dose.

Le donne che usano contraccettivi ormonali ad azione sistemica devono aggiungere un metodo di barriera durante il trattamento con cladribina e almeno nelle 4 settimane successive all'assunzione dell'ultima dose di ogni anno di trattamento (vedere paragrafo 4.5). Le donne che entrano in gravidanza durante la terapia con MAVENCLAD devono interrompere il trattamento.

Poiché la cladribina interferisce con la sintesi del DNA, si potrebbero verificare effetti avversi sulla gametogenesi umana (vedere paragrafo 5.3). Pertanto, i pazienti di sesso maschile devono adottare misure precauzionali per evitare una gravidanza della loro partner durante il trattamento con cladribina e almeno nei 6 mesi successivi all'assunzione dell'ultima dose.

Gravidanza

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

MAVENCLAD è controindicato in donne in gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Non è noto se la cladribina sia escreta nel latte materno. A causa delle potenziali reazioni avverse gravi che potrebbero verificarsi nei bambini allattati al seno, l'allattamento è controindicato durante il trattamento con MAVENCLAD e per 1 settimana dopo l'ultima dose (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Nel topo non sono stati osservati effetti sulla fertilità o sulla funzione riproduttiva della prole. Tuttavia, sono stati osservati effetti sui testicoli nel topo e nella scimmia (vedere paragrafo 5.3).

Poiché la cladribina interferisce con la sintesi del DNA, si potrebbero verificare effetti avversi sulla gametogenesi umana. Pertanto,

i pazienti di sesso maschile devono adottare misure precauzionali per evitare una gravidanza della loro partner durante il trattamento con cladribina e almeno nei 6 mesi successivi all'assunzione dell'ultima dose (vedere sopra).

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse di maggiore rilievo clinico segnalate nei pazienti con SM che, durante gli studi clinici, hanno ricevuto cladribina alla dose raccomandata cumulativa di 3,5 mg/kg in due anni, sono state linfopenia e Herpes zoster.

L'incidenza dell'Herpes zoster è stata maggiore nel periodo con linfopenia di grado 3 o 4 (da < 500 a 200 cellule/mm³ o < 200 cellule/mm³) in confronto alle fasi senza linfopenia di grado 3 o 4 (vedere paragrafo 4.4).

Elenco delle reazioni avverse

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

Le seguenti definizioni si riferiscono alla classificazione della frequenza utilizzata da qui in avanti:

Molto comune (≥ 1/10)

Comune (≥ 1/100, < 1/10)

Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)

Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)

Molto raro (< 1/10.000)

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

Infezioni ed infestazioni

Comune: Herpes orale, Herpes zoster dermatomero.

Molto raro: Tubercolosi (vedere paragrafo 4.4).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto comune: linfopenia.

Comune: riduzione della conta dei neutrofili.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: eruzione cutanea, alopecia.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Linfopenia

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

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

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

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

Neoplasie maligne

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

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

segnalare-una-sospetta-reazione-avversa

4.9 Sovradosaggio

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

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

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori selettivi, codice ATC: L01BB04

Meccanismo d'azione

La cladribina è un analogo nucleosidico della deossadenosina. Una sostituzione del cloro nell'anello purinico protegge la cladribina dalla degradazione da parte dell'adenosina deaminasi e aumenta così il tempo di permanenza intracellulare del profarmaco cladribina.

La successiva fosforilazione della cladribina alla forma trifosfato attiva, 2-clordeossadenosina trifosfato (Cd-ATP), è particolarmente efficace nei linfociti, a causa dei livelli costitutivamente elevati di deossicitidina chinasi (DCK) e ai livelli relativamente bassi di 5'-nucleotidasi (5'-NTasi).

Un rapporto DCK/5'-NTasi elevato favorisce l'accumulo di Cd-ATP e rende i linfociti particolarmente suscettibili alla morte cellulare. A causa di un rapporto DCK/5'-NTasi più basso, altre cellule di origine midollare sono meno interessate dei linfociti. DCK è l'enzima limitante la velocità di conversione del profarmaco cladribina nella forma trifosfato attiva, con conseguente deplezione selettiva delle cellule T e B in divisione e non.

Il meccanismo d'azione principale del Cd-ATP che induce apoptosi ha effetti diretti e indiretti sulla sintesi del DNA e sulla funzione mitocondriale. Nelle cellule in divisione, il Cd-ATP interferisce con la sintesi del DNA tramite l'inibizione della ribonucleotide reductasi e compete con la deossadenosina trifosfato per l'incorporazione nel DNA da parte delle DNA polimerasi. Nelle cellule in fase di riposo, la cladribina induce rotture del DNA a singola elica, consumo rapido di nicotinammide adenina dinucleotide, deplezione di ATP e morte cellulare.

Vi è evidenza che la cladribina possa indurre anche apoptosi diretta dipendente e indipendente dalla caspasi tramite il rilascio di citocromo-c e fattori di induzione dell'apoptosi nel citosol delle cellule non in divisione.

La patogenesi della SM è costituita da una serie complessa di eventi, nella quale cellule immunitarie di diverso tipo, incluse le cellule T e B autoreattive, svolgono un ruolo fondamentale.

Il meccanismo attraverso il quale la cladribina esercita i suoi effetti terapeutici nella SM non è chiarito del tutto, ma si ritiene che l'effetto principale sui linfociti B e T interrompa la cascata di eventi immunitari alla base della malattia.

Variazioni dei livelli di espressione di DCK e 5'-NTasi tra sottotipi di cellule immunitarie potrebbero spiegare le differenze di sensibilità delle cellule immunitarie alla cladribina.

A causa di questi livelli di espressione, le cellule del sistema immunitario innato sono meno colpite delle cellule del sistema immunitario acquisito.

Effetti farmacodinamici

È stato dimostrato che la cladribina esercita un effetto a lungo termine attraverso l'azione su un target preferenziale rappresentato dai linfociti e dai processi autoimmuni coinvolti nella fisiopatologia della SM.

Nei vari studi, la percentuale maggiore di pazienti con linfopenia di grado 3 o 4 (da <500 a 200 cellule/mm³ o <200 cellule/mm³) è stata osservata 2 mesi dopo la prima dose di cladribina di ciascun anno, il che indica la presenza di un divario temporale tra le concentrazioni plasmatiche di cladribina e il massimo effetto ematologico. Nei vari studi clinici, i dati relativi alla dose cumulativa proposta di 3,5 mg/kg di peso corporeo mostrano un miglioramento graduale della conta linfocitaria mediana verso l'intervallo dei valori normali alla settimana 84 dalla prima dose di cladribina (approssimativamente 30 settimane dopo l'ultima dose di cladribina). Le conte linfocitarie di più del 75% dei pazienti sono ritornate nell'intervallo

dei valori normali entro la settimana 144 dalla prima dose di cladribina (approssimativamente 90 settimane dopo l'ultima dose di cladribina).

Il trattamento con cladribina orale determina una rapida riduzione delle cellule T CD4+ e CD8+ circolanti. Le cellule T CD8+ presentano una riduzione meno marcata e un recupero più rapido rispetto alle cellule T CD4+, con conseguente riduzione temporanea del rapporto CD4/CD8. La cladribina riduce le cellule B CD19+ e le cellule natural killer CD16+/CD56+, che a loro volta presentano un recupero più rapido delle cellule T CD4+.

Efficacia e sicurezza clinica

SM recidivante-remittente

L'efficacia e la sicurezza clinica di cladribina orale sono state valutate in uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (CLARITY) in 1.326 pazienti con SM recidivante-remittente.

L'obiettivo dello studio è stata la valutazione dell'efficacia della cladribina rispetto al placebo nel ridurre il tasso annualizzato di recidiva (*annualised relapse rate*, ARR) (endpoint primario), nel rallentare la progressione della disabilità e nel ridurre le lesioni attive misurate tramite RMI.

I pazienti hanno ricevuto placebo (n=437) o cladribina alla dose cumulativa di 3,5 mg/kg (n=433) o 5,25 mg/kg di peso corporeo (n=456) durante le 96 settimane di studio (2 anni) suddivisa in due cicli di trattamento. I pazienti randomizzati alla dose cumulativa di 3,5 mg/kg hanno ricevuto un primo ciclo di trattamento alle

settimane 1 e 5 del primo anno e un secondo ciclo di trattamento alle settimane 1 e 5 del secondo anno.

I pazienti randomizzati alla dose cumulativa di 5,25 mg/kg hanno ricevuto trattamenti aggiuntivi alle settimane 9 e 13 del primo anno. La maggior parte dei pazienti del gruppo placebo (87,0%) e dei gruppi di trattamento con cladribina 3,5 mg/kg (91,9%) e 5,25 mg/kg (89,0%) hanno completato le 96 settimane dello studio. I pazienti dovevano aver presentato almeno 1 recidiva nei 12 mesi precedenti. Considerando l'intera popolazione dello studio, l'età mediana è stata di 39 anni (range da 18 a 65 anni) e il rapporto tra donne e uomini è stato approssimativamente di 2:1. La durata media della SM prima dell'arruolamento nello studio è stata di 8,7 anni e la disabilità neurologica mediana al basale misurata con la scala EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) di Kurtzke è stata 3,0 (range da 0 a 6,0) in tutti i gruppi di trattamento. Oltre due terzi dei pazienti dello studio non erano stati precedentemente trattati per la SM con medicinali in grado di modificare il decorso della malattia (*disease-modifying drugs*, DMD). Gli altri pazienti erano stati trattati in precedenza con interferone beta-1a, interferone beta-1b, glatiramer acetato o natalizumab. Rispetto ai pazienti che hanno ricevuto placebo, i pazienti con SM recidivante-remittente che hanno ricevuto cladribina 3,5 mg/kg hanno presentato miglioramenti statisticamente significativi nel tasso annualizzato di recidiva, nella percentuale di pazienti liberi da recidiva durante le 96 settimane, nella percentuale di pazienti liberi da disabilità confermata durante le 96 settimane e nel tempo alla progressione dell'EDSS confermato a 3 mesi (vedere Tabella 3).

Tabella 3

Esiti clinici nello studio CLARITY (96 settimane)

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

* $p < 0,001$ in confronto al placebo

Inoltre, il gruppo di trattamento con cladribina 3,5 mg/kg è risultato superiore al placebo in maniera statisticamente significativa riguardo al numero e alla riduzione relativa delle lesioni Gd+ in T1, alle lesioni attive in T2 e alle lesioni uniche combinate, come dimostrato dalla RMI cerebrale per l'intero periodo di studio di 96 settimane. Nei pazienti trattati con cladribina è stata osservata una riduzione relativa dell'86% del numero medio di lesioni Gd+ in T1 (il numero medio aggiustato per i gruppi cladribina 3,5 mg/kg e placebo è stato, rispettivamente, 0,12 e 0,91), una riduzione relativa del 73% del numero medio di lesioni attive in T2 (il numero medio aggiustato per i gruppi cladribina 3,5 mg/kg e placebo è stato, rispettivamente, 0,38 e 1,43) e una riduzione relativa del 74% del numero medio di lesioni uniche combinate per paziente per scansione (il numero medio aggiustato per i gruppi cladribina 3,5 mg/kg e placebo è stato, rispettivamente, 0,43 e 1,72) ($p < 0,001$ in tutte e 3 le misure di outcome di RMI) rispetto al gruppo trattato con placebo.

L'analisi post-hoc del tempo alla progressione alla scala EDSS confermata a 6 mesi ha evidenziato una riduzione del 47% del rischio di progressione della disabilità nel gruppo cladribina 3,5 mg/kg rispetto al placebo (*hazard ratio* = 0,53; IC 95% [0,36; 0,79], $p < 0,05$); nel gruppo placebo, il 10° percentile è stato raggiunto a 245 giorni e non è stato raggiunto affatto nel periodo dello studio nel gruppo cladribina 3,5 mg/kg. Come mostrato nella Tabella 3 precedente, dosi cumulative più alte non hanno portato ad alcun beneficio aggiuntivo clinicamente significativo, ma sono state associate a una maggiore incidenza di

linfopenia di grado ≥ 3 (44,9% nel gruppo con 5,25 mg/kg vs. 25,6% nel gruppo con 3,5 mg/kg).

I pazienti che avevano completato lo studio CLARITY potevano essere arruolati nello studio CLARITY Extension.

In questo studio di estensione, 806 pazienti hanno ricevuto placebo o una dose cumulativa di cladribina di 3,5 mg/kg (in un regime simile a quello usato nel CLARITY) nelle 96 settimane di studio. L'obiettivo primario di questo studio è stata la sicurezza, mentre gli endpoint di efficacia erano esplorativi.

La magnitudine dell'effetto di riduzione della frequenza delle recidive e di rallentamento della progressione della disabilità nei pazienti che ricevevano la dose di 3,5 mg/kg in 2 anni è stata mantenuta negli anni 3 e 4 (vedere paragrafo 4.2).

Efficacia nei pazienti con elevata attività di malattia

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

Questi includevano

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

Nelle analisi dei dati CLARITY è stato osservato un effetto coerente

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

SM secondaria progressiva con recidive

Uno studio di supporto condotto su pazienti trattati con cladribina come terapia aggiuntiva a interferone beta versus placebo + interferone beta includeva anche un numero limitato di pazienti con SM secondaria progressiva (26 pazienti).

Per questi pazienti, il trattamento con cladribina 3,5 mg/kg ha portato a una riduzione del tasso annualizzato di recidiva rispetto al placebo (0,03 versus 0,30, *risk ratio*: 0,11, $p < 0,05$).

Non è stata osservata differenza in termini di tasso annualizzato di recidiva tra i pazienti con SM recidivante-remittente e i pazienti con SM secondaria progressiva con recidive.

Non si è potuto dimostrare un effetto sulla progressione della disabilità per entrambi i sottogruppi.

I pazienti con SM secondaria progressiva sono stati esclusi dallo studio CLARITY. Tuttavia, un'analisi post-hoc su una coorte mista che includeva i pazienti dello studio CLARITY e dello studio ONWARD, definita mediante un punteggio EDSS al basale $\geq 3,5$ come indicatore per la SM secondaria progressiva, ha dimostrato una riduzione simile nel tasso annualizzato di recidiva rispetto ai pazienti con punteggio EDSS inferiore a 3.

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

La farmacocinetica della cladribina è stata studiata dopo somministrazione orale ed endovenosa in pazienti con SM e pazienti con patologie maligne, e in sistemi *in vitro*.

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, la cladribina viene assorbita rapidamente. La somministrazione di cladribina 10 mg determina una C_{max} media di cladribina compresa tra 22 e 29 ng/mL e una AUC media corrispondente compresa tra 80 e 101 ng·h/mL (medie aritmetiche da diversi studi).

Quando la cladribina orale è stata somministrata a digiuno, la T_{max} mediana è stata di 0,5 h (range tra 0,5 e 1,5 h).

Quando somministrata con un pasto ricco di lipidi, l'assorbimento della cladribina è stato ritardato (T_{max} mediana 1,5 h, range tra 1 e 3 h) e la C_{max} è stata ridotta del 29% (in base alla media geometrica), mentre l'AUC è rimasta invariata.

La biodisponibilità di cladribina orale 10 mg è stata del 40% circa.

Distribuzione

Il volume di distribuzione è ampio e indica un'estesa distribuzione tissutale e un ampio assorbimento intracellulare. Gli studi hanno evidenziato che il volume medio di distribuzione della cladribina era compreso in un range tra 480 e 490 L.

La cladribina è legata per il 20% alle proteine plasmatiche, indipendentemente dalla sua concentrazione plasmatica.

La distribuzione della cladribina attraverso le membrane biologiche è facilitata da varie proteine di trasporto, tra cui ENT1, CNT3 e BCRP. Gli studi *in vitro* indicano che l'efflusso della cladribina è solo minimamente correlato alla P-gp. Non si prevedono interazioni clinicamente significative con gli inibitori della P-gp.

Le potenziali conseguenze dell'induzione della P-gp sulla biodisponibilità della cladribina non sono state formalmente studiate in studi dedicati.

Gli studi *in vitro* hanno evidenziato una captazione trascurabile della cladribina mediata dai trasportatori negli epatociti umani.

La cladribina è in grado di attraversare la barriera ematoencefalica. Uno studio limitato in pazienti oncologici ha mostrato un rapporto della concentrazione liquido cerebrospinale/plasma pari a circa 0,25.

La cladribina e/o i suoi metaboliti fosforilati si accumulano e sono trattenuti in misura notevole nei linfociti umani. *In vitro*, il rapporto tra accumulo intra- ed extracellulare varia da 30 a 40 già 1 ora dopo l'esposizione alla cladribina.

Biotrasformazione

Il metabolismo della cladribina è stato studiato nei pazienti con SM dopo la somministrazione di una singola compressa da 10 mg e di una singola dose endovenosa da 3 mg.

Dopo somministrazione sia orale sia endovenosa, il composto originario cladribina è risultato il componente principale nel plasma e nelle urine. Il metabolita 2-cloroadenina è risultato un metabolita minore sia nel plasma sia nelle urine, rappresentando, per esempio, solo $\leq 3\%$ dell'esposizione plasmatica del farmaco originario dopo somministrazione orale.

Altri metaboliti sono stati reperiti solo in tracce nel plasma e nelle urine.

Nei sistemi epatici *in vitro* è stato osservato un metabolismo trascurabile della cladribina (almeno il 90% della cladribina è rimasto immutato).

La cladribina non è un substrato rilevante del sistema dei citocromi P450 e non mostra un potenziale significativo di agire da inibitore degli enzimi CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4. Non è atteso che l'inibizione di questi enzimi o il polimorfismo genetico (ad es. CYP2D6, CYP2C9 o CYP2C19) abbiano effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica o sull'esposizione alla cladribina.

La cladribina non ha alcun effetto induttivo clinicamente significativo sugli enzimi CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4.

Una volta entrata nelle cellule target, la cladribina è fosforilata a cladribina monofosfato (Cd-AMP) dalla DCK (e anche dalla deossiguanosina chinasi nei mitocondri). Cd-AMP viene ulteriormente fosforilata a cladribina difosfato (Cd-ADP) e cladribina trifosfato (Cd-ATP). La defosforilazione e disattivazione della Cd-AMP è catalizzata dalla 5'-NTasi citoplasmatica. In uno studio riguardante la farmacocinetica intracellulare di Cd-AMP e Cd-ATP in pazienti con leucemia mieloide cronica, i livelli di Cd-ATP sono stati approssimativamente la metà dei livelli di Cd-AMP.

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

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

Eliminazione

In base ai dati aggregati di farmacocinetica derivanti dalla popolazione dei vari studi, i valori mediani di eliminazione sono stati di 22,2 L/h per la clearance renale e 23,4 L/h per la clearance non renale. La clearance renale superava il tasso di filtrazione glomerulare, il che indica una secrezione renale tubulare attiva della cladribina.

La parte non renale dell'eliminazione della cladribina (approssimativamente 50%) consiste in un metabolismo epatico trascurabile e in una distribuzione e intrappolamento intracellulari ampi della cladribina attiva (Cd-ATP) nel compartimento intracellulare (cioè nei linfociti), con successiva eliminazione del Cd-ATP intracellulare secondo il ciclo vitale e le vie di eliminazione di queste cellule.

L'emivita terminale stimata per un paziente tipo derivato dall'analisi farmacocinetica di popolazione è di circa 1 giorno. Tuttavia, non ne deriva un accumulo del farmaco dopo somministrazione una volta al giorno, perché questa emivita riguarda solo una piccola parte dell'AUC.

Dipendenza da dose e tempo

C_{max} e AUC sono aumentate in modo proporzionale alla dose dopo somministrazione orale di cladribina in un intervallo di dose compreso tra 3 e 20 mg; ciò indica che l'assorbimento non è influenzato da processi velocità- o capacità-limitati (*rate- or capacity-limited processes*) fino a una dose orale di 20 mg.

Dopo somministrazione ripetuta non è stato osservato alcun accumulo significativo della concentrazione di cladribina nel plasma. Non vi sono indizi di una possibile variazione tempo-dipendente della farmacocinetica della cladribina dopo somministrazione ripetuta.

Popolazioni particolari

Non sono stati condotti studi per valutare la farmacocinetica della cladribina in pazienti anziani o pediatrici con SM o in soggetti con disfunzione renale o epatica.

Un'analisi cinetica di popolazione non ha mostrato alcun effetto dell'età (intervallo compreso tra 18 e 65 anni) o del sesso sulla farmacocinetica della cladribina.

Disfunzione renale

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

Disfunzione epatica

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

Interazioni farmacocinetiche

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le analisi non cliniche di sicurezza farmacologica e tossicologica su cladribina in modelli animali, rilevanti per la valutazione della sicurezza della cladribina non hanno prodotto risultati significativi diversi da quelli previsti sulla base del meccanismo farmacologico della cladribina. Gli organi bersaglio primari identificati negli studi di tossicologia a dose ripetuta somministrata per via parenterale (endovenosa o sottocutanea) di durata massima pari a 1 anno e condotti su topi e scimmie erano rappresentati dal sistema 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 clastogenica 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 embriotale se somministrata a topi in gravidanza e teratogena nel topo (anche dopo trattamento dei soli maschi) e nel coniglio. Gli effetti embriotali 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

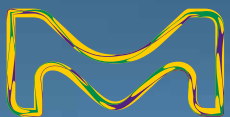
Data della prima autorizzazione: 22 agosto 2017

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/NONNI/0318/0007 - 23/03/2018



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}

