

Cladribina: dati dalle prime esperienze cliniche nei Centri italiani

Laura Cacciaguerra

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

Introduzione

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

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

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

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

Tale definizione include persone che

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

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

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

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

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

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

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

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

Efficacia e sicurezza nei trials clinici

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

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

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

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

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

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

Efficacia e sicurezza nel real-world

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

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

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

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

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

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

Per quanto concerne le analisi di *pro-*

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

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

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

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

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

L'esperienza dei Centri italiani

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

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

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

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



SITO WEB

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



TEAM

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



APP

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



PROGRAMMA

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

Nasce adveva®

Vicinanza e supporto al paziente con SM

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

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

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

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

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

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

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

Conclusioni

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

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

Bibliografia

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