

# RASSEGNA BIBLIOGRAFICA



a cura della Redazione

## Cladribina: nuove evidenze di efficacia e sicurezza nella *real life*

L'emergenza COVID-19 ha costretto l'*American Academy of Neurology* (AAN) e l'*European Academy of Neurology* (EAN) ad annullare i Congressi 2020, rispettivamente programmati a Toronto (25 aprile – 1° maggio) e Parigi (23-26 maggio). Entrambe le Società hanno quindi optato – è la prima volta che accade – per Congressi “totalmente” virtuali in modalità *streaming* e, d'accordo con gli *sponsor*, senza alcun costo d'iscrizione. Una scelta imposta e coraggiosa, che ha costretto a “ripensare” i *format*, in particolare delle sessioni educative, e che è stata premiata da un enorme successo:

Le attività *online* hanno infatti messo a dura prova le piattaforme predisposte. Numerosi e interessanti i contributi presentati, focalizzati principalmente su nuove terapie e innovativi approcci gestionali, come ben sintetizzato dal tema generale del Congresso EAN: “*Time for Action: Predict, Prevent, Repair*”. Per la sclerosi multipla meritano la segnalazione due studi *post-commercializzazione*, di seguito riportati, che confermano l'efficacia e la sicurezza di cladribina nel *real world*.



Cook S, et al.

## Updated safety of cladribine tablets in the treatment of patients with multiple sclerosis: Integrated safety analysis and post-approval data

*Neurology* April 2020, 94. 15 Supplement: 1656. Anche in *Eur J Neurol* 2020, 27. Supplement 1.

**Objective** To provide an update to the previously reported treatment-emergent adverse event (TEAE) profile for cladribine tablets (CT) using the latest integrated safety data from clinical studies including final data from the PREMIERE registry, and report post-approval safety data from Europe.

**Background** Pooling of long-term safety data for integrated analysis from the clinical trial program allows comprehensive characterization of the CT 10 mg (3.5 mg/kg cumulative dose over 2 years [CT3.5]) safety profile in patients with relapsing multiple sclerosis (RMS).

**Design/  
Methods**

The monotherapy oral cohort (CT3.5, N=923, patient-years [PY]=3936.69; placebo [PBO], N=641, PY=2421.47) was derived from the CLARITY, CLARITY Extension, and ORACLE MS trials, and the PREMIERE registry. Incidences per 100PY were calculated for adverse events, cumulative to the end of PREMIERE. Adverse drug reactions (ADRs) including serious ADRs (SADRs; implied causality) from post-approval sources are summarized.

**Results**

Demographics at first dosing date were balanced among treatment groups: mean age (CT3.5=37.8 years; PBO=37.2 years); proportion of females (CT3.5=66.3%; PBO=66.1%); and patients with prior disease modifying drug experience (CT3.5=19.9%; PBO=20.4%). Incidences per 100PY for:  $\geq 1$  serious TEAE were 3.80 (CT3.5) and 3.05 (PBO); serious lymphopenia (preferred term [PT]) were 0.10 (CT3.5) and 0 (PBO); serious infections and infestations (system organ class) were 0.60 (CT3.5) and 0.42 (PBO) (serious herpes zoster [PT]: 0.05 [CT3.5] and 0 [PBO]); malignant tumors were 0.26 (CT 3.5) and 0.12 (PBO). The Periodic Benefit-Risk Evaluation Report reported 922 post-approval ADRs, including 136 SADRs; none of which are new safety findings for CT3.5.

**Conclusions**

This integrated analysis of trial data, exclusively focused on the frequency of serious TEAEs, further establishes the safety profile of CT3.5 in RMS patients, which is consistent with the previously published integrated safety analysis. No new major safety findings were identified in this latest dataset. The pattern of post-approval ADRs was consistent with the clinical safety profile for CT3.5.

È l'analisi aggiornata a gennaio 2020 sulla sicurezza della monoterapia orale con cladribina compresse (CT3.5, ovvero dose cumulativa 3.5 mg/kg nei due anni di trattamento) in soggetti con sclerosi multipla recidivante. I dati degli studi clinici registrativi CLARITY, CLARITY Extension e ORACLE MS sono stati infatti integrati con quelli di *real life* del registro PREMIERE (*cut-off* ad ottobre 2018) e dei *safety report* mondiali *post-commercializzazione*. Sono state calcolate le incidenze di eventi avversi gravi in corso di trattamen-

to (TEAEs, *treatment emergent adverse events*) aggiustate per 100 pazienti-anno. I risultati dell'analisi cumulativa integrata sono del tutto rassicuranti: non sono infatti emersi nuovi TEAEs, restando quindi il profilo di sicurezza a lungo termine della monoterapia CT3.5 coerente con quello già emerso nei *trials*. In particolare, in era COVID-19, va sottolineato che le infezioni respiratorie virali hanno un'incidenza simile nei pazienti trattati rispetto al gruppo placebo e che "similarità" emerge anche nel *real world*.

**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 44 44 22 (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®.

Da sempre  
ti siamo vicini.

Ora, ancora di più.

**adveva**  
PER LE PERSONE A CUI È STATO PRESCRITTO REBIF®

Dall'esperienza maturata con il servizio Rebinfo nasce **adveva**®, il nuovo programma di supporto personalizzato e multicanale di Merck dedicato ai pazienti in trattamento con Rebif®: un aiuto concreto per l'aderenza al trattamento e le sfide quotidiane.

Al fianco del paziente e del centro SM.

Patti F, et al.

# Long-term efficacy of Cladribine tablets in patients with relapsing-remitting or secondary progressive multiple sclerosis: analysis of real world data from the Italian multiple sclerosis registry (CLARINET-MS)

*Neurology April 2020, 94. 15 Supplement: 1511.*

<b>Objective</b>	To assess the long-term efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) or secondary progressive MS (SPMS).
<b>Background</b>	Analysis of real-world data from patient registries provides insights into the long term effectiveness of cladribine tablets, extending beyond the clinical trials.
<b>Design/ Methods</b>	CLARINET-MS was a non-interventional, retrospective investigation of data from the Italian MS Registry, which includes patients who participated in the cladribine tablets clinical development programme (ONWARD, CLARITY, CLARITY Extension and ORACLE-MS), who had received $\geq 1$ dose of cladribine tablets and had active disease defined by relapse or attack history prior to screening. Data on the primary endpoint, time to treatment change, were previously reported. For this analysis, the observation period was from the last dose of cladribine tablets recorded in the trial, ending at the last visit or the date of the last recorded observation. Estimates of patients being event-free are based on Kaplan Meier (KM) analysis with associated 95% confidence intervals (CI), with data presented at 12 and 36 months from last treatment.
<b>Results</b>	This sub-analysis comprised 70 patients (RRMS, n=60; SPMS, n=10). The percentage of patients free from 3-month confirmed disability progression at 12 and 36 months for RRMS was 96.5 (95% CI 91.8–100.0%) and 72.0 (60.9–85.2%), respectively; for SPMS, 100.0 (100.0–100.0%) and 51.9 (26.7–100.0%), respectively. Percentage free from expanded disability status scale score $\geq 6.0$ at 12 and 36 months was: RRMS, 100.0 (100.0–100.0%) and 96.1 (91.0–100.0%), respectively; SPMS, 100.0 (100.0–100.0%) and 51.9 (26.7–100.0%), respectively. Percentage free from first relapse at 12 and 36 months was: RRMS, 83.2 (74.2–93.3%) and 65.7 (54.5–79.1%), respectively; SPMS, 100.0 (100.0–100.0%) and 68.6 (44.5–100.0%), respectively.
<b>Conclusions</b>	Cladribine tablets remain effective up to 4 years after the first dose in patients with RRMS and SPMS.

Anche il CLARINET-MS è uno studio di *real life*. Mirato a verificare l'efficacia a lungo termine della monoterapia orale con cladribina compresse (CT3.5, ovvero dose cumulativa 3.5 mg/kg nei due anni di trattamento) in soggetti con sclerosi multipla recidivante (SM-RR) o secondariamente progressiva (SM-SP), il CLARINET-MS analizza i dati del Registro Italiano di malattia. Creato nel 2014, il Registro conserva attualmente dettagliate informazioni su circa 55.000 italiani affetti da sclerosi multipla, condivise da 134 Centri nazionali. La subcoorte analizzata (70 soggetti) include pazienti già arruolati e monitorati nei *trials* registrativi CLARITY, CLARITY Extension, ONWARD e ORACLE-MS. Definendo preliminarmente il periodo di osservazione quello compreso tra l'ultima assunzione di cladribina nello studio clinico "originario" e l'ultima visita/annotazione nel Registro, i risultati

appaiono estremamente significativi. Emerge infatti che:

- a 3 anni dal termine del trattamento, il 72% dei pazienti SM-RR e oltre la metà di quelli con SM-SP non manifesta progressione della disabilità confermata a 3 mesi;
- sempre a 3 anni dall'ultimo ciclo di cladribina, la percentuale di soggetti liberi da recidiva è del 65,7% nel gruppo SM-RR e del 68,6 nel gruppo SM-SP.

In definitiva, si confermano dati precedenti sull'effetto terapeutico prolungato di cladribina, che persiste fino a 4 anni dopo la sua sospensione.

I Registri di malattia restano dunque uno strumento insostituibile per confermare l'efficacia reale (*effectiveness*) di una terapia approvata sulla base dei dati di efficacia clinica (*efficacy*) emersa dai *trials* registrativi.