SCLEROSI MULTIPLA ONLUS
associazione italiana

un mondo libero dalla SM

TERAPIE IN SPERIMENTAZIONE PER LA SCLEROSI MULTIPLA

Dossier scientifico

Dossier disponibile sul sito WWW.AISM.IT
Aggiornato al 31 marzo 2017

ITER DI APPROVAZIONE TERAPIE

Per far sì che un nuovo farmaco o una terapia divengano di uso generale, è necessario un rigoroso iter di sperimentazione. Si tratta di esperimenti programmati, che hanno lo scopo di valutare il trattamento più appropriato di persone affette da una determinata condizione.

L'iter è rappresentato da una serie di passaggi obbligatori: stadi successivi che compongono la sperimentazione clinica e permettono di affrontare e risolvere incognite riguardanti la sicurezza (tossicità, tollerabilità), la posologia (dose e via di somministrazione) e, l'utilità clinica, inclusi i vantaggi di un nuovo farmaco rispetto ad eventuali trattamenti già in commercio per le stesse indicazioni terapeutiche.

Si parla di studi clinici di fase I, II e III, definiti studi preregistrativi. Questi vengono utilizzati per richiedere alle autorità competenti la registrazione del nuovo farmaco, ossia l'autorizzazione alla commercializzazione ed alla prescrizione, o l'autorizzazione all'utilizzo per nuove indicazioni terapeutiche se il farmaco è già in commercio.

Una terapia è finalmente disponibile per le persone solo quando anche le singole regioni ed in alcuni casi le singole ASL la inseriscono nei loro prontuari. In genere in questa fase viene anche attuato uno specifico piano di farmacovigilanza.

INTRODUZIONE

Negli ultimi anni il trattamento della sclerosi multipla è notevolmente cambiato: moltissimi studi sono in corso in tutto il mondo per sperimentare nuovi approcci alla malattia, per ottenere farmaci più efficaci e con scarsi effetti collaterali, e migliorare la qualità di vita delle persone con SM.

La sclerosi multipla viene classificata tra le malattie di tipo autoimmune, spesso però non è chiaro alle persone, soprattutto neo-diagnosticate, il legame che vi è tra sistema immunitario e sistema nervoso nella SM, comprese le eventuali implicazioni e opportunità dal punto di vista terapeutico. Il sistema immunitario ha come scopo fondamentale quello di proteggere l'organismo dalle aggressioni per lo più esterne come virus e batteri. Stimolato dalla presenza dell'intruso (antigene), mettendo in campo una strategia di difesa complessa e tempestiva, coinvolgendo una moltitudine di cellule specializzate e di mediatori chimici (citochine, fattori di crescita), spesso diversi a seconda del tipo di aggressione subita. Le cellule del sistema immunitario si chiamano globuli bianchi o leucociti, a queste appartengono i fagociti e i linfociti.

Le cellule fagocitarie (fagociti), responsabili dell'immunità innata, hanno la funzione di inglobare gli antigeni e distruggerli tramite fagocitosi (inglobazione e digestione). Queste cellule (monociti, macrofagi, cellule dendritiche, monociti), oltre a contrattaccare per prime hanno anche il compito di segnalare alla risposta specifica che segue (adattativa), che è in atto una infezione di un certo tipo, predisponendo così l'organismo all'offensiva finale e facilitando la formazione della «memoria» immunologica che è alla base delle vaccinazioni e che consente di rispondere in maniera più rapida ed efficace a una eventuale seconda infezione.

I linfociti (T, B e Natural Killer) sono le cellule responsabili della risposta immunitaria specifica o adattativa, basata sul riconoscimento dell'agente estraneo. Ogni linfocita possiede sulla membrana un recettore per l'antigene, pertanto il linfocita è in grado di riconoscere gli antigeni che potrebbero penetrare nell'organismo in modo molto specifico. In risposta a un particolare antigene, i linfociti B producono gli anticorpi. Le diverse cellule del sistema immunitario comunicano fra loro attraverso mediatori chiamati citochine e chemochine. A volte il sistema immunitario attacca i tessuti stessi dell'organismo, causando uno stato di infiammazione cronico e altri effetti negativi. Questo comportamento autolesivo si riscontra nelle malattie autoimmuni come per esempio la sclerosi multipla, l'artrite reumatoide, la psoriasi, il diabete giovanile.

Il legame tra sistema immunitario e sclerosi multipla

Il sistema nervoso centrale (SNC) è definito una zona dell'organismo immunologicamente privilegiata perché le cellule e i mediatori del sistema immunitario, in condizioni normali, non hanno facile accesso a questo distretto del nostro corpo. Rispetto alla maggior parte degli altri organi, il SNC è infatti relativamente isolato dalle cellule del sistema immunitario che circolano nel sangue dalla barriera ematoencefalica. Questa è costituita dalla parete dei vasi sanguigni che, nel caso del SNC, è particolarmente impermeabile a cellule e molecole. Inoltre, la circolazione linfatica (altra rete di trasporto delle cellule del sistema immunitario) è assente nel cervello. Tutto ciò non significa che il cervello sia totalmente inaccessibile alle cellule del sistema immunitario. Probabilmente si tratta più di un «filtro» che di una «barriera». Queste varie caratteristiche proteggono l'encefalo dagli insulti esterni; tuttavia, nel caso della sclerosi multipla, si ritiene che alcune cellule immunitarie attivate – nello specifico i linfociti T – riescano ad aderire alle pareti dei vasi sanguigni, ad attraversarle e a penetrare ugualmente nel tessuto nervoso.

Il decennio scorso è stato segnato dall'arrivo di nuovi trattamenti per la SM come per esempio gli interferoni, il glatiramer acetato, per arrivare al più innovativo natalizumab; nonostante l'esistenza di questi farmaci, ai fini di migliorare ancora la qualità di vita delle persone con SM, sono necessarie terapie sempre più efficaci e con pochi effetti collaterali. Per questi motivi, nel mondo ci sono più di 30 molecole in sperimentazione (in diversa fase di studio).

INDICE

(classificate in base al meccanismo di azione)

1. **Antimetaboliti**
   - Cladribina

2. **Anticorpi (blocco linfociti T)**
   - Daclizumab

3. **Trattamenti con meccanismi di azione ancora non completamente chiariti**
   - Laquinimod

4. **Anticorpi (blocco linfociti B)**
   - Ocrelizumab

5. **Modulatori dei recettori della sfingosina 1-fosfato (S1PR)**
   - Siponimod

6. **Altri meccanismi**
   - MD1003,
   - masitinib

1. **ANTIMETABOLITI**

CLADRIBINA

FASE DI SVILUPPO DELLA TERAPIA

Cosa è Cladribina?
La cladribina è un farmaco immunosoppressore, assumibile per via orale, in fase di registrazione per il trattamento della sclerosi multipla recidivante-remittente.
Si tratta di una molecola che agisce selettivamente sui linfociti, che sono parte attiva nel processo immunitario che porta alla sclerosi multipla.

Azienda produttrice Cladribina Compresse
Merck Serono.

Come si assume il farmaco?
Il farmaco viene somministrato per via orale con brevi periodi di trattamento della durata di 4/5 giorni, che dovranno essere ripetuti successivamente.

Meccanismo d'azione
Interferisce con la proliferazione dei linfociti e determina una riduzione dei linfociti T e B circolanti.

Indicazioni terapeutiche
Attualmente in Italia è approvato un farmaco somministrato per via endovenosa a base di cladribina con il nome commerciale Leustatin (Janssen-Cilag), utilizzato come trattamento in campo oncologico per la leucemia a cellule capellute e la leucemia linfocitica cronica.

Quali sono i principali risultati ottenuti fino ad oggi nella SM recidivante remittente?
Nel febbraio 2010 vengono pubblicati sulla rivista *The New England Journal of Medicine* i risultati definitivi dello studio di fase III *CLARITY* (Cladribine tablets treating MS orally) della durata di due anni che ha coinvolto 1326 persone con SM recidivante-remittente. Lo scopo principale dello studio era determinare la sicurezza e l'efficacia del trattamento nelle forme recidivanti remittenti rispetto ad un placebo. I partecipanti sono stati suddivisi in tre gruppi. Un gruppo ha ricevuto un trattamento a basso dosaggio di cladribina, un secondo gruppo ha ricevuto un trattamento a dosaggi alti. Il basso e l'alto dosaggio di Cladribina sono stati somministrati tramite un numero variabile di cicli, ciascuno costituito

da 1 compressa al giorno per 4/5 giorni consecutivi; un terzo gruppo è stato trattato con placebo. Il tasso di ricaduta è stato ridotto rispetto al placebo in entrambi i gruppi di trattamento, in particolare del 57,6% nel gruppo a basso dosaggio e dal 54,5% nel gruppo ad alto dosaggio. Inoltre, la percentuale di persone rimaste libere da ricadute oltre le 96 settimane è stata del 79,7% nel gruppo a basso dosaggio, del 78,9% nel gruppo ad alto dosaggio e del 60,9% in quelli trattati con placebo. Il rischio di un cambiamento confermato a 3 mesi nella scala EDSS, che misura le disabilità collegate alla SM, è stato ridotto del 33% nelle persone trattate con la dose bassa e del 32% in quelle con il dosaggio più alto del farmaco rispetto al placebo. Infine, la cladribina ha anche ridotto l'attività della malattia intesa come formazione di nuove lesioni attive evidenziate dalla risonanza magnetica, pari al 74,4% nel gruppo a basso dosaggio e al 77,9% nel gruppo ad alto dosaggio rispetto al placebo.

Nel febbraio 2014 vengono pubblicati sulla rivista *Lancet Neurology*, i risultati dello studio *ORACLE* (Oral Cladribine in Early Multiple Sclerosis), uno studio di fase III a doppio dosaggio. Lo scopo in questo caso era valutare la sicurezza ed efficacia di due dosaggi di cladribina in confronto con un placebo in persone che hanno avuto un primo episodio clinico di malattia (sindrome clinicamente isolata, CIS). Lo studio ha dimostrato una riduzione del rischio di conversione a SM clinicamente definita a due anni rispetto al placebo pari al 67% per il gruppo di coloro che erano trattati a basso dosaggio e al 62% per l'alto dosaggio. Inoltre, il trattamento con Cladribina è stato associato ad un minor numero di lesioni attive alla risonanza magnetica.

Durante l'American Academy of Neurology di aprile 2016 vengono presentati i risultati di due studi *ONWARD* (Oral Cladribine Added-ON to Interferon-β in Patients With Active Relapsing Disease) e il CLARITY EXTENSION (estensione dello studio CLARITY). Il primo ha dimostrato risultati clinici e di risonanza magnetica migliori in coloro che erano trattati con Cladribina in aggiunta alla terapia con interferone rispetto a coloro che assumevano solo l'interferone. Questa combinazione, tuttavia, era associata ad una maggiore incidenza di linfopenia di grado severo. I risultati del secondo studio hanno evidenziato che il miglioramento dei parametri clinici (numero di ricadute e progressione di disabilità), osservato nei partecipanti dello studio CLARITY trattati per due anni con cladribina, si mantiene senza ulteriore trattamento attivo per i due anni successivi.

Quali sono gli effetti collaterali segnalati negli studi?
Linfopenia, cefalea, nasofaringiti, nausea, infezioni vie aeree superiori, neutropenia, infezioni da Herpes zoster. Una meta analisi indipendente pubblicata nel 2015 sulla rivista *Neurology* ha confrontato l'incidenza di neoplasie nei bracci di trattamento di 11 studi registrativi sui vari farmaci attualmente in uso per la sclerosi multipla, concludendo che in

coloro che erano stati trattati con cladribina non è stata evidenziata una incidenza aumentata di neoplasie.

ITER REGOLATORIO

Luglio 2009
L'azienda Serono ha annunciato di aver presentato la domanda all'EMA, ente che controlla la sicurezza dei medicinali nei Paesi europei, per ottenere la licenza per cladribina.

Gennaio 2011
Il comitato dell'agenzia europea del farmaco per i prodotti medicinali per uso umano ha concluso il riesame delle procedure per l'approvazione della cladribina e ha comunicato il suo parere finale negativo, tale parere è stato motivato in particolare dalla preoccupazione per la sicurezza a lungo termine del farmaco.

Febbraio 2011
L'azienda Serono ha notificato ufficialmente al CHMP la sua intenzione di ritirare la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio della cladribina e successivamente ha annunciato il completo ritiro dal mercato.

Marzo 2011
La Food and Drug Administration ha inviato una lettera di risposta definitiva all'azienda Serono in cui si comunica il rifiuto alla commercializzazione della cladribina. In particolare la FDA chiede all'azienda di fornire una nuova valutazione dei rischi e del profilo complessivo beneficio-rischio, sia attraverso ulteriori analisi dei dati già disponibili sia attraverso la realizzazione di altri studi. L'azienda Serono nel suo comunicato afferma l'impegno a portare nuove terapie per le persone con SM e dei piani delineati per richiedere un incontro con la FDA per verificare i requisiti supplementari di cui alla lettera.

Luglio 2016
L'azienda annuncia che l'EMA ha accettato la nuova domanda di autorizzazione all'immissione in commercio per cladribina. Vengono presentati i risultati di tre studi di fase III (CLARITY, estensione dello studio CLARITY e studio ORACLE-MS). Oltre ai dati di follow-up a lungo termine raccolti prospetticamente nel registro PREMIERE, viene sottoposto all'esame il follow-up di piu di 10.000 pazienti-anno, con un periodo di osservazione in alcuni pazienti di oltre 8 anni di terapia.

Gennaio 2017
Pubblicati online sul numero di Gennaio 2017 sulla rivista Multiple Sclerosis i dati di un'analisi post-hoc dello studio di fase III Clarity. L'attuale analisi ha valutato l'effetto di cladribina sulla perdita di volume cerebrale nel corso di due anni e analizzato l'associazione tra la perdita di volume cerebrale con la progressione di disabilità confermata in 1.025 pazienti (77,3%) dello studio Clarity. La percentuale media di perdita di volume cerebrale per anno è risultata significativamente ridotta in coloro che erano stati trattati con cladribina compresse rispetto a coloro che erano stati trattati con placebo. Anche il rischio di progressione della disabilità è apparso significativamente più basso in coloro che avevano ricevuto la cladribina. Questa analisi confermerebbe il legame tra ridotta atrofia cerebrale e ridotta progressione della disabilità.

BIBLIOGRAFIA

Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sørensen P, Vermersch P, Chang P, Hamlett A, Musch B, Greenberg SJ; CLARITY Study Group. *A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis.* N Engl J Med. 2010 Feb 4;362(5):416-26.

Leist TP, Comi G, Cree BA, Coyle PK, Freedman MS, Hartung HP, Vermersch P, Casset-Semanaz F, Scaramozza M; oral cladribine for early MS (ORACLE MS) Study Group. *Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial.* Lancet Neurol. 2014 Mar;13(3):257-67.

Montalban X, Cohen B, Leist T, Moses H, Hicking, Dangond F. *Efficacy of Cladribine Tablets as Add-On to IFN-beta Therapy in Patients with Active Relapsing MS: Final Results from the Phase II ONWARD Study.* Neurology. April 5, 2016 vol. 86 no. 16 Supplement P3.029.

Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rieckmann P, Rammohan K, Soelberg-Soerensenn P, Vermersch P, Martin E, Dangond F. *Clinical Efficacy of Cladribine Tablets in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS): Final Results from the 120-Week Phase IIIb Extension Trial to the CLARITY Study.* Neurology. April 5, 2016 vol. 86 no. 16 Supplement P3.028.

Pakpoor J, Disanto G, Altmann DR, Pavitt S, Turner BP, Marta M, Juliusson G, Baker D, Chataway J, Schmierer K. *No evidence for higher risk of cancer in patients with multiple sclerosis taking cladribine.* Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2015 Oct 1;2(6):e158.

Cook S, Leist T, Comi G, Montalban X, Sylvester E, Hicking C, Dangond F. *Cladribine tablets in the treatment of patients with multiple sclerosis: an integrated analysis of safety from the multiple sclerosis clinical development programme.* Abstract No. 606. Poster P644.

De Stefano N, Giorgio A, Battaglini M, De Leucio A, Giovannoni G, Hicking C, Dangond F, Sormani MP. *Effect of cladribine tablets on brain atrophy rates in patients with RRMS: exploratory analysis of the CLARITY study.* Abstract No. 547. Poster P497.

2. ANTICORPI: IN GRADO DI BLOCCARE L'ATTIVAZIONE DEI LINFOCITI T

DACLIZUMAB

FASE DI SVILUPPO DELLA TERAPIA

Definizione/meccanismo d'azione
Controlla la proliferazione dei linfociti T, legandosi al recettore CD25 dell'interleuchina IL2, molecola importante per la proliferazione e attivazione delle cellule T.

Azienda produttrice
Roche Registration (per Italia), Biogen.

Modalità di somministrazione
Via sottocutanea.

Indicazioni terapeutiche (già approvate)
In Italia viene impiegato nella profilassi del rigetto acuto nel trapianto renale.

Effetti collaterali
Maggiore frequenza di infezioni soprattutto alle vie urinarie, reazioni cutanee nel punto di iniezione.

Che cosa è il daclizumab?
Zinbryta (daclizumab) è un anticorpo monoclonale autorizzato da EMA in data 1 luglio 2016 per il trattamento della SM recidivante-remittente.

Qual è il suo meccanismo d'azione?
Si lega in maniera specifica ad alcuni recettori che regolano le vie dell'interleuchina-2 (IL-2), molecola coinvolta nel sistema immunitario, la cui azione, tra le altre, sarebbe quella di attivare le cellule T autoreattive che sappiamo essere coinvolte nei meccanismi di aggressione della malattia.
Legando il recettore ad alta affinità per l'interleuchina-2 (IL-2), il farmaco ne blocca il funzionamento inibendo l'attività infiammatoria dei linfociti T autoreattivi; il farmaco agisce anche aumentando alcune cellule del sistema immunitario, che hanno dimostrato di ridurre significativamente i linfociti T autoreattivi.

Come viene somministrato il farmaco?
Il farmaco viene somministrato per iniezione sottocutanea, da autosomministrarsi una

volta al mese.

Chi può prescrivere il farmaco?
Il farmaco potrà essere prescritto dal neurologo del centro clinico.

Quali studi clinici sono stati condotti e quali i risultati ottenuti?
L'efficacia di Zinbryta (daclizumab) è stata dimostrata in due studi (SELECT e DECIDE) nei pazienti con sclerosi multipla recidivante. Lo studio SELECT era uno studio randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco, con Zinbryta (daclizumab) rispetto al placebo ogni 4 settimane per 52 settimane.
Lo studio DECIDE era uno studio randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, controllato con farmaco attivo, con Zinbryta (daclizumab) ogni 4 settimane rispetto a interferone beta-1a (intramuscolo) 30 microgrammi alla settimana.
I risultati dei due studi SELECT e DECIDE hanno dimostrato che Zinbryta (daclizumab), somministrato sottocute una volta al mese, offre vantaggi significativi su tutti i principali parametri clinici della SM, inclusi quelli radiologici e quelli riferiti dai pazienti. Il farmaco ha dimostrato di essere significativamente più efficace del placebo e dell''IFN β-1a, attuale standard di cura. L'analisi dei sottogruppi ha dimostrato un beneficio per tutta la gamma dei pazienti affetti da SMR, compresi i soggetti con alta attività di malattia, quelli nuovi al trattamento o quelli precedentemente esposti ad altre terapie per la SM.

Quali sono i principali effetti collaterali osservati?
Gli effetti collaterali segnalati più gravi sono stati: un aumento delle transaminasi, severo danno epatico, possibili reazioni cutanee, reazioni infiammatorie al colon (coliti), linfadenopatia. Inoltre durante il trattamento con daclizumab è possibile che si verifichino reazioni allergiche, infezioni, sintomi a carattere depressivo e ideazione suicidaria.
Una persona con SM può cambiare la sua attuale terapia e passare a questo nuovo farmaco?
La decisione se adottare Zinbryta (daclizumab) in sostituzione ad altre terapie deve essere presa in collaborazione con il medico che si occupa del trattamento della SM, tenendo conto di una serie di fattori, tra cui l'efficacia e gli effetti collaterali della terapia al momento impiegata, i potenziali rischi e benefici, nonché lo stile di vita della persona.

Le persone che prenderanno questo nuovo farmaco dovranno eseguire esami o visite mediche particolari?
Prima di iniziare la terapia con daclizumab, devono essere controllati i livelli delle transaminasi (ALT e AST) e della bilirubina. Inoltre si raccomanda di monitorare mensilmente i livelli di transaminasi, durante il trattamento e fino a 4 mesi dopo l'ultima dose di farmaco.

Zinbryta (daclizumab) può alterare la fertilità maschile e femminile?
Negli studi su modello animale non è stato rilevato alcun impatto sulla fertilità maschile o femminile secondo valutazione tramite gli indici di fertilità. Non esistono dati sugli effetti di Zinbryta (daclizumab) sulla fertilità nei soggetti umani.

Zinbryta (daclizumab) può avere affetti negativi su una possibile gravidanza?
Esistono dati limitati sull'uso di Zinbryta (daclizumab) in gravidanza. Gli studi su modello animale non indicano effetti nocivi diretti o indiretti sulla tossicità riproduttiva. Zinbryta (daclizumab) non deve essere usato durante la gravidanza a meno che il beneficio giustifichi il rischio potenziale per il feto.

È possibile allattare durante il trattamento con daclizumab?
I dati tossicologici disponibili relativi ad animali in allattamento hanno mostrato l'escrezione di Zinbryta (daclizumab) nel latte. Non è noto se Zinbryta (daclizumab) sia secreto nel latte umano. Qualora una donna desideri allattare con latte materno durante il trattamento con daclizumab, deve essere considerato il beneficio dell'allattamento con latte materno per il bambino e quello della terapia per la donna.

Le persone con SM che eseguono tutti gli anni la vaccinazione antiinfluenzale, potranno eseguirla anche in corso di trattamento con Zinbryta (daclizumab)?
La sicurezza dell'immunizzazione con vaccini virali vivi durante la terapia con Zinbryta (daclizumab) non è stata studiata. Non si raccomanda la vaccinazione con vaccini vivi durante il trattamento e fino a 4 mesi dopo l' interruzione della terapia. In uno studio clinico, soggetti in trattamento a lungo termine con daclizumab hanno dimostrato un'adeguata risposta immunitaria a un vaccino trivalente per l'influenza stagionale. I pazienti in trattamento con Zinbryta (daclizumab) possono ricevere vaccini non vivi.

Come deve essere conservato?
Il farmaco va conservato in frigorifero tra i 2 °C e 8 °C.

BIBLIOGRAFIA

Wiendl et al. *Modulation of IL-2Rα with daclizumab for treatment of multiple sclerosis*, Nature Reviews Neurology 9, 394-404 (July 2013).

Gold et al *Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*, *Lancet***.** 2013 Jun 22;381(9884):2167-75.

Ludwig Kappos, M.D. et al, *Daclizumab HYP versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis* N Engl J Med 2015; 373:1418-1428.

Milo R, *The efficacy and safety of daclizumab and its potential role in the treatment of multiple sclerosis*, Therapeutic Advances in Neurological Disorders, 2014 Jan; 7(1): 7–21.

TRIAL CLINICI EFFETTUATI

2004
Vengono pubblicati i risultati di due studi condotti in aperto; il primo studio ha coinvolto 11 persone con SM recidivante remittente e secondariamente progressiva: dopo 7 infusioni a 1mg/kg si era notata una diminuzione del 78% delle lesioni attive e una diminuzione del 81% della frequenza di ricadute; il secondo studio invece è stato condotto su 19 persone con SM recidivante remittente, il daclizumab in questo caso ha migliorato il quadro clinico in 10 persone e stabilizzato nelle altre 9.

2004
Viene pubblicato uno studio di fase II condotto su persone con SM recidivante remittente e secondariamente progressiva, che mostra un miglioramento significativo nelle condizioni cliniche delle persone, come per esempio nella riduzione delle ricadute.

Agosto 2007
Viene comunicato il termine dello studio **CHOICE** di fase II su daclizumab (da solo o in combinazione con interferone) condotto su 230 persone con SM recidivante remittente, già in trattamento con interferone beta ma con scarso controllo della malattia. I partecipanti hanno ricevuto due tipi di dosaggi di daclizumab (1mg/kg sottocutaneo ogni 4 settimane e 2mg/kg sottocutaneo ogni 2 settimane) per un periodo di trattamento di 24 settimane. Successivamente è stata condotta una ulteriore osservazione di 24 settimane e dai dati è emerso che coloro che avevano assunto il dosaggio più elevato avevano avuto una riduzione del 72% circa nel numero di lesioni captanti mezzo di contrasto alla RM, mentre entrambi i gruppi hanno mostrato una tendenza alla riduzione delle ricadute.

Febbraio 2010
Pubblicati sulla rivista *Lancet Neurology* i risultati dello studio **CHOICE** di fase II, che ha coinvolto 230 persone con SM recidivante remittente che, nonostante la terapia interferonica, presentavano ancora attività di malattia. Il daclizumab è stato somministrato in iniezione sottocutanea in due dosaggi, 1 mg ogni 4 settimane e 2 mg ogni due settimane. Il dosaggio più elevato ha diminuito l'attività di malattia evidenziata alla risonanza magnetica del 72% è in fase di preparazione un ulteriore studio di fase II che

coinvolgerà 600 persone con SM recidivante remittente. Non sono stati segnalati invece miglioramenti significati sulle scale di valutazione impiegate nello studio come l'EDSS.

29 maggio 2010
Le aziende Abbott e Biogen Idec, responsabili dello sviluppo di un nuovo anticorpo monoclonale daclizumab, hanno annunciato di aver iniziato lo studio di fase III detto DECIDE. Lo studio in questione coinvolgerà 1500 persone con SM, che verranno arruolate in 202 centri di cui otto italiani in 28 paesi e avrà come scopo valutare una formulazione sottocutanea di daclizumab a somministrazione mensile in confronto con interferone nella prevenzione delle ricadute. Lo studio dovrebbe concludersi a giugno 2014.

28 aprile 2016
Il *Comitato per i medicinali per uso umano*(Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) – organo dell'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) - si è espresso positivamente su daclizumab (nome commerciale Zinbryta), farmaco in sperimentazione per la forma di SM recidivante-remittente. Secondo il Comitato, i benefici di daclizumab riguardano la riduzione del tasso di recidiva annuale e il rischio alla progressione della disabilità confermata dopo 24 settimane.

27 maggio 2016
L'ente regolatorio dei prodotti farmaceutici americano - Food and Drug Administration (FDA) - annuncia l'approvazione di daclizumab (nome commerciale Zinbryta) per il trattamento della sclerosi multipla recidivante-remittente in persone adulte. La terapia viene auto-sommistrata con un'iniezione una volta al mese.

Trial clinici in realizzazione
SELECT. Studio di fase IIb condotto in circa 230 persone con SM recidivante remittente che saranno trattate con daclizumab come ionoterapia. L'obiettivo principale dello studio sarà valutare l'attività del farmaco sulla formazione di nuove lesioni captanti mezzo di contrasto alla risonanza magnetica e sulla frequenza delle ricadute.

Trilogia di studi SELECT
SELECT, SELECTION e SELECTED: studi progettati per valutare l'efficacia e la sicurezza di daclizumab nelle persone con sclerosi multipla recidivante-remittente.

- SELECT: studio di Fase II multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di daclizumab 150 e 300 mg somministrati per via sottocutanea (SC) ogni quattro settimane per un anno rispetto al placebo.
- SELECTION: estensione di SELECT in doppio cieco della durata di un anno, coloro che utilizzavano il placebo nel precedente studio, sono stati randomizzati a

ricevere daclizumab 150 o 300 mg SC, mentre coloro che utilizzavano daclizumab hanno continuato.

- SELECTED: è uno studio di estensione in aperto di SELECTION

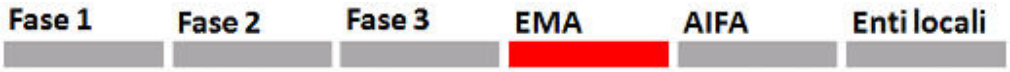
DECIDE

Uno studio multicentrico di Fase III, randomizzato e in doppio cieco, della durata di due-tre anni, progettato per stabilire se daclizumab avrebbe potuto fornire outcome superiori per determinati endpoint clinici rispetto al trattamento con interferone beta-1a alla dose di 30 µg somministrati per iniezione intramuscolare. In particolare in tale studio la significatività statistica è stata raggiunta per l'endpoint primario di riduzione del tasso di recidiva annualizzato (ARR), oltre che per il primo endpoint secondario, ossia il numero di lesioni iperintense in T2 di nuova insorgenza o in espansione. Tuttavia non è stato raggiunto l'endpoint secondario che valutava la percentuale di pazienti con progressione della disabilità sostenuta, misurata con la scala Expanded Disability Status Scale (EDSS) a 12 settimane. L'incidenza complessiva degli eventi avversi era simile nei gruppi di daclizumab e di interferone beta-1a. Rispetto a quest'ultimo, in coloro che erano trattati con daclizumab è stata rilevata una maggiore incidenza di infezioni gravi (4% vs 2%), reazioni cutanee gravi (2% vs <1%) e innalzamenti delle transaminasi epatiche superiore a cinque volte il limite superiore della norma (6% vs 3%).

3. TRATTAMENTI CON MECCANISMI DI AZIONE NON COMPLETAMENTE CHIARITI

LAQUINIMOD

FASE DI SVILUPPO DELLA TERAPIA



Definizione/meccanismo d'azione
Deriva dalla linomide (Roquinimex), viene considerato un immunomodulante con diversi meccanismi di azione a livello del sistema immunitario, ma non completamente chiariti.

Azienda produttrice
Teva pharmaceuticals.

Modalità di somministrazione
Via orale.

Indicazioni terapeutiche (già approvate)
Nessuna.

Effetti collaterali
Alterazioni enzimi epatici, dolore alla schiena e mal di testa. Inoltre in uno degli studi di fase II si è verificato un caso di sindrome di Budd Chiari (trombosi venosa epatica).

TRIAL CLINICI EFFETTUATI
2000
Il preparato Roquinimex è stato sperimentato nelle SM a ricadute e remissioni e nelle forme secondariamente progressive, ma dopo 1 mese lo studio è stato interrotto per l'insorgenza di complicanze non previste tra cui per esempio pericarditi, pleuriti, infarto cardiaco.

2004
Uno studio dimostra che il laquinimod è efficace nella Encefalite allergica sperimentale (modello animale della SM) attraverso un'attività di modulazione sui linfociti T. Comunque l'esatto meccanismo di azione del laquinimod non è completamente chiarito.

ALTRI STUDI REALIZZATI

Uno studio di fase II condotto su laquinimod orale (0,3 mg) ha concluso che il trattamento è stato ben tollerato ed efficace nel diminuire lo sviluppo di lesioni attive alla risonanza magnetica (RM) in 209 persone con SM recidivante-remittente. Il trattamento per più di sei mesi ha determinato una riduzione del 44% dell'attività di malattia alla RM.

In un secondo studio sempre di fase II di 306 persone con SM recidivante-remittente, laquinimod è stato somministrato in due dosi differenti (0,3 e 0.6mg) per nove mesi. La dose più elevata (0,6 mg al giorno) ha ridotto significativamente il numero di lesioni attive, viste alla risonanza magnetica, mentre la dose più bassa (0,3 mg) non è risultata efficace.

Al termine di questi studi di fase II, i partecipanti sono stati arruolati in uno studio di estensione di 36 settimane, durante il quale tutte le persone hanno ricevuto una dose giornaliera di laquinimod di 0,3 mg o 0,6 mg. In coloro che erano passati dal placebo al farmaco è stata osservata una riduzione media del 52% del numero di lesioni attive alla risonanza.

Successivamente sono stati condotti due studi di fase III: **ALLEGRO e BRAVO.**

Nello studio denominato ALLEGRO, più di 1100 persone con SM recidivante-remittente di 24 paesi, hanno ricevuto una dose giornaliera orale di laquinimod di 0,6 mg o placebo per due anni. Coloro che assumevano laquinimod hanno mostrato una riduzione del 23% nel tasso di recidive annuali, una diminuzione del 36% nella progressione della disabilità e una riduzione del 33% nella perdita di volume cerebrale. Inoltre laquinimod sembrava essere sicuro e ben tollerato con pochi effetti collaterali.

Nello studio BRAVO è stato confrontato in 1332 persone il dosaggio di 0.6 mg di laquinimod con interferone beta-1a e placebo. Durante il periodo di studio di due anni, il tasso di ricadute in persone trattate con laquinimod era 0,28 rispetto a 0,34 per coloro che assumevano placebo, una differenza che non era statisticamente significativa.

Ulteriori analisi dei dati hanno ottenuto valori statistici equivalenti ad una riduzione del 21% nel tasso di ricadute. Inoltre il trattamento aveva ridotto il rischio di progressione della disabilità a tre mesi del 33,5% rispetto al placebo e in sei mesi del 40%.

Luglio 2012

Presentata presso Agenzia Europea del Farmaco ha accolto la richiesta per l'autorizzazione all'immissione in commercio del farmaco come trattamento delle forme recidivanti di Sclerosi Multipla

Gennaio 2014

In data 23 gennaio 2014 il Comitato per i prodotti medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) ha espresso parere negativo rispetto alla richiesta di autorizzazione al commercio del farmaco **Nerventra (laquinimod)** per il trattamento della sclerosi multipla recidivante-remittente.

Per maggiori dettagli:
www.aism.it/index.aspx?codpage=2014_01_ricerca_laquinimod_sclerosi_multipla

TRIAL CLINICI IN REALIZZAZIONE

CONCERTO. Valuterà due dosi di laquinimod (0,6 mg e 1,2 mg) o placebo in circa 1.800 persone con SM recidivante-remittente per un massimo di 24 mesi. L'obiettivo primario è la progressione della disabilità misurata con EDSS. A seguito di preoccupazioni circa gli effetti collaterali cardiovascolari, la somministrazione del dosaggio più elevato è stata interrotta.

ARPEGGIO. Studio di fase II, della durata di 48 settimane, con lo scopo di valutare l'effetto di due dosaggi del farmaco e placebo sulle variazioni di volume cerebrale in 375 persone con SM primariamente progressiva. Inoltre lo studio osserverà anche la progressione della disabilità, la comparsa di nuove lesioni alla risonanza magnetica. A seguito di preoccupazioni circa gli effetti collaterali cardiovascolari, la somministrazione del dosaggio più elevato è stata interrotta.

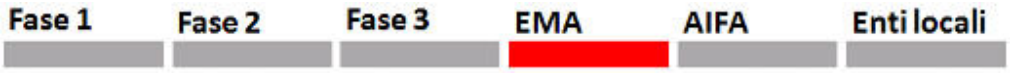
BIBLIOGRAFIA

Polman C, et al.Treatment with laquinimod reduces development of active MRI lesions in relapsing MS.Neurology 2005;64(6):987-991.
Comi G, et al.Effect of laquinimod on MRI-monitored disease activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study.Lancet 2008; 371:2085-2092.
Comi G, et al.Oral laquinimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: 36-week double-blind active extension of the multi-centre, randomized, double-blind, parallel-group placebo-controlled study.Multiple Sclerosis 2010 Nov;16(11):1360-6.
Comi G, et al.Placebo-controlled trial of oral laquinimod for multiple sclerosis.New England Journal of Medicine 2012;366:1000-1009.
Filippi M, et al.Placebo-controlled trial of oral laquinimod in multiple sclerosis: MRI evidence of an effect on brain tissue damage.Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 2014:85(8):851-8.
Vollmer TL, et al.A randomized placebo-controlled phase III trial of oral laquinimod for multiple sclerosis.Journal of Neurology 2014;261:773-83.

4. ANTICORPI: IN GRADO DI BLOCCARE I LINFOCITI B

OCRELIZUMAB

FASE DI SVILUPPO DELLA TERAPIA



Che cosa è ocrelizumab?
È un anticorpo monoclonale, in grado di legarsi in maniera specifica alla molecola CD20 presente sulla superficie di alcune cellule B, che si ritiene siano responsabili di una risposta immunitaria anormale che causa il danneggiamento della mielina. In precedenza ocrelizumab è stato sperimentato per il trattamento dell'artrite reumatoide e del lupus, ma nel 2010 l'azienda produttrice aveva annunciato la sospensione degli studi clinici a causa della comparsa di gravi infezioni opportunistiche. Queste infezioni si verificano in persone con un sistema immunitario deficitario.

Come si assume il farmaco?
Il farmaco viene somministrato per via endovenosa ogni 6 mesi.

Quali sono i risultati ottenuti fino ad oggi?
SM recidivante-remittente
Studio di fase II che ha coinvolto 218 persone con SM recidivante remittente, suddivisi nei seguenti gruppi di trattamento: ocrelizumab 600mg e 2000mg, interferone beta 1a somministrazione settimanale e placebo). Dopo 24 settimane nel gruppo a dosaggio di farmaco più basso il numero di lesioni attive alla risonanza era diminuito del 89% e del 96% nel gruppo a dosaggio più elevato rispetto al gruppo con placebo.

TRIAL CLINICI
Studi di fase III
OPERA I e II, entrambi studi di fase III, randomizzati, in doppio cieco, multicentrici internazionali, che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di ocrelizumab (600 mg somministrato per infusione endovenosa ogni sei mesi) rispetto a interferone beta-1a (44 mcg somministrato per iniezione sottocutanea tre volte alla settimana) in 1.656 persone. In entrambi gli studi, ocrelizumab ha ridotto significativamente il tasso annualizzato di ricaduta (obiettivo primario di entrambi gli studi) di circa il 50 per cento rispetto all'interferone beta-1a per un periodo di due anni. Inoltre, sono stati raggiunti anche gli obiettivi secondari, come per esempio ritardare in modo significativo la progressione della disabilità. Infine, ocrelizumab ha anche significativamente ridotto i segni dell'infiammazione e la comparsa di nuove lesioni captanti mezzo di contrasto alla risonanza magnetica.

SM primariamente progressiva

ORATORIO è uno studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, multicentrico per valutare l'efficacia e la sicurezza di ocrelizumab (600 mg somministrato per infusione endovenosa ogni sei mesi; ogni somministrazione era suddivisa in due infusioni di 300mg a distanza di due settimane) rispetto al placebo in 732 persone con SM primariamente progressiva. L'obiettivo principale di questo studio era valutare l'efficacia del farmaco nel contrastare la progressione della disabilità mantenuta per 12 e 24 settimane, misurata tramite EDSS. In entrambi i casi il farmaco ha ridotto questo risultato del 24% per il primo obiettivo e del 25% per il secondo, rispetto al gruppo con placebo. Infine, ha diminuito il volume delle lesioni T2 iperintense e ha ridotto il tasso di atrofia cerebrale del 17,5 per cento rispetto al placebo.

Quali sono gli effetti collaterali segnalati negli studi?

In uno studio di fase II condotta sulla SM recidivante remittente gli effetti collaterali più gravi erano rari. Una persona inserita nel gruppo con dosaggio da 2000 mg è deceduta per edema cerebrale, dopo un risposta infiammatoria sistemica con conseguente sindrome da disfunzione multiorgano, ma la correlazione con il farmaco non è chiara.
Durante gli studi di fase III (Opera I, Opera II e Oratorio) , si sono verificate reazioni correlate all'infusione da modeste a moderata, mentre l'incidenza di infezioni gravi era identica per tutti i trattamenti presenti in sperimentazione. Nello studio Oratorio si sono verificati tumori, ma la correlazione con il farmaco non è stata ancora chiarita.

Quale sarà il percorso per l'approvazione del farmaco?

Come per tutti i farmaci che devono ottenere l'autorizzazione al commercio, l'azienda presenta il dossier relativo al farmaco e relativi studi clinici all'Agenzia Europea del Farmaco (EMA, European Medicines Agency), che valuterà il farmaco.

Successivamente all'eventuale autorizzazione da parte dell'EMA, la competenza di autorizzazione passerà all'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA); una volta ottenuta l'autorizzazione da parte di AIFA, la procedura passerà per competenza alle singole regioni.Le tempistiche nei vari passaggi sono estremamente variabili, si ritiene possibile l'autorizzazione al commercio in Italia nei primi mesi del 2018.

CRONOLOGIA

Luglio 2015
Roche comunica i risultati degli studi di fase III, OPERA I e OPERA II, dai quali emerge che l'anticorpo monoclonale ocrelizumab ha ridotto significativamente le ricadute e la progressione della disabilità nella sclerosi multipla recidivante remittente.

Settembre 2015
In occasione del congresso internazionale ECTRIMS (European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis) l'azienda farmaceutica Roche ha comunicato i risultati positivi dello studio di Fase III ORATORIO, condotto su 732 persone con la forma primariamente progressiva di SM.

Marzo 2016
La Federal Drug Administration (FDA) - agenzia americana per il controllo dei medicinali - ha riconosciuto al farmaco ocrelizumab lo status di "breakthrough therapy" (svolta terapeutica) come trattamento sperimentale della sclerosi multipla primariamente progressiva. Grazie a questa designazione l'iter di valutazione è stato accelerato.

Giugno 2016
L'azienda produttrice del farmaco annuncia che FDA ha accolto la domanda per l'autorizzazione al commercio di ocrelizumab con l'attributo di Priority Review Designation, che dovrebbe velocizzare l'iter di autorizzazione. Il responso è atteso per la fine del 2016.

Dicembre 2016
L'azienda produttrice il farmaco comunica che la Food and Drug Administration ha prolungato i tempi della procedura di approvazione di Ocrevus (ocrelizumab) per le forme primariamente progressive. La decisione della FDA, inzialmente prevista per il 28 Dicembre 2016, è slittata a marzo 2017.
Per ulteriori dettagli:
http://www.nationalmssociety.org/About-the-Society/News/FDA-Extends-Its-Review-of-Ocrelizumab-as-a-Possibl

Dicembre 2016
L'azienda produttrice del farmaco ha annunciato la pubblicazione dei dati relativi ai tre studi **OPERA I e OPERA II** nella sclerosi multipla recidivante e **ORATORIO** nella sclerosi multipla primariamente progressiva sulla versione online della rivista *New England Journal of Medicine.*
Per ulteriori dettagli:
OPERA I e OPERA II
http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1601277?query=featured_home#t=artic

le
ORATORIO
http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1606468?query=featured_home

Marzo 2017
La statunitense Food and Drug Administration (FDA) approva ocrelizumab per il trattamento della sclerosi multipla primariamente progressiva e della sclerosi multipla recidivante-remittente. Ocrelizumab è la prima terapia approvata per la forma primariamente progressiva di SM. Negli Stati Uniti è una terapia di prima linea, ovvero senza raccomandazioni specifiche per l'utilizzo indicato.
Fonte:
https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm549325.htm

BIBLIOGRAFIA
Kappos L, et al.Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet 2011;378(9805):1779-1787

5. MODULATORI DEI RECETTORI DELLA SFINGOSINA 1-FOSFATO (S1PR)

SIPONIMOD (BAF312)

FASE DI SVILUPPO DELLA TERAPIA

Definizione/meccanismo d'azione
appartiene alla classe dei modulatori dei recettori della sfingosina 1-fosfato (S1PR), agisce sul sistema immunitario tramite i linfociti,

Azienda produttrice
Novartis

Modalità di somministrazione
Compresse da assumere una volta al giorno

Effetti collaterali
Più frequentemente segnalati: cefalea, vertigini, abbassamento frequenza cardiaca, maggior rischio infezioni vie aeree superiori.

TRIAL CLINIC EFFETTUATI
BOLD (BAF312 on MRI Lesion Given Once Daily)
Nel 2013 vengono pubblicati I risultati dello studio di fase II denominato BOLD, progettato per valutare il dosaggio migliore di farmaco per ridurre l'attività di malattia, valutata attraverso la risonanza magnetica. Lo studio condotto su 188 persone con SM recidivante-remittente che hanno assunto il farmaco per 3 a 6 mesi. Il siponimod ha ridotto il numero di lesioni cerebrali, visualizzate alla risonanza magnetica fino al 80% e ha ridotto i tassi di ricaduta rispetto al placebo.

Nel 2014 sono stati comunicati i risultati dello studio di estensione dello studio BOLD, che hanno sostanzialmente confermato i risultati precedentemente ottenuti.

EXPAND (Exploring the Efficacy and Safety of Siponimod in Patients With Secondary Progressive Multiple Sclerosis).

Nell'agosto 2016 l'azienda produttrice ha comunicato i primi risultati dello studio di fase III (Expand) sull'efficacia del trattamento orale Siponimod, condotto su 1651 persone con SM secondariamente progressiva.
Obiettivo principale dello studio era un miglioramento del tempo di progressione della disabilità confermata a tre mesi, valutata tramite Expanded Disability Status Scale (EDSS), rispetto al placebo. I primi dati preannunciati avrebbero mostrato il raggiungimento di tale obiettivo.

6. ALTRI MECCANISMI

MD1003

FASE DI SVILUPPO DELLA TERAPIA

Definizione/meccanismo d'azione
La biotina, conosciuta anche come vitamina H o coenzima R, è una vitamina del gruppo B (vitamina B7), necessaria per la crescita cellulare, la produzione degli acidi grassi e il metabolismo dei lipidi e degli aminoacidi. In particolare a livello cellulare, la biotina attiva gli enzimi coinvolti nella produzione di energia e sintesi della mielina.

Azienda produttrice
MedDay Pharma.

Modalità di somministrazione
Orale attraverso capsule.

Effetti collaterali
In uno studio denominato MS-SPI (vedi sotto per ulteriori dettagli) non si sono verificati gravi effetti collaterali. Cinque persone hanno manifestato un "ipertiroidismo apparente" causato da alti livelli di biotina che hanno interferito con esami del sangue degli ormoni tiroidei. Segnalati inoltre infezioni del tratto urinario e mal di testa, che erano presenti anche nel gruppo placebo.

TRIAL CLINICI EFFETTUATI
Un piccolo studio pilota condotto su 23 persone con sclerosi multipla primariamente e secondariamente progressiva ha fornito la prova iniziale sull'efficacia e la sicurezza della biotina impiegata ad alti dosaggi. Si è trattato di uno studio condotto in aperto , i

partecipanti sono stati trattati con alte dosi di biotina (100-300 mg/die) da 2 a 36 mesi, 21 soggetti sui 23 totali hanno mostrato evidenze di miglioramento della disabilità, da 2 a 8 mesi dopo l'inizio del trattamento.

MS-SPI - MD1003 compared to placebo in primary and secondary progressive MS
Per questo studio sono state coinvolte 154 persone con SM secondariamente e primariamente progressiva che presentavano sempre maggiori difficoltà dei deambulazione (EDSS 4,5-7). I partecipanti hanno assunto MD1003 o placebo per i primi 12 mesi e successivamente tutti i partecipanti hanno preso MD1003 per ulteriori 12 mesi. Le persone che stavano assumendo altri farmaci hanno continuato la loro assunzione, in particolare circa la metà dei partecipanti assumeva fampridina e circa il 40% di ciascun gruppo era in trattamento con un farmaco modificante la malattia.
L'obiettivo principale dello studio era il miglioramento della disabilità dopo 9 mesi di trattamento, visibile anche a 12 mesi; meno del 13% del gruppo MD1003 e nessuno del gruppo placebo ha incontrato questo criterio.
Dopo 24 mesi, 14 dei 91 (15%) dei partecipanti che hanno preso MD1003 per tutta la durata dello studio e 5 di 42 (12%) dei partecipanti che sono passati in un secondo tempo a MD1003 ha avuto una riduzione della disabilità.

MS-ON - MD1003 compared to placebo in chronic visual loss related to optic neuritis in multiple sclerosis
Questo studio di fase III ha reclutato 93 persone con problemi visivi a lungo termine derivanti dalla sclerosi multipla e causate da neurite ottica. I partecipanti hanno assunto 300 mg/giorno di MD1003 o placebo per 24 settimane, successivamente tutti i partecipanti hanno ricevuto MD1003 per altre 24 settimane. Le persone che assumevano MD1003 hanno avuto dei miglioramenti maggiori rispetto al gruppo placebo, ma la differenza non era statisticamente significativa.

RICERCHE FUTURE

SPI2 - MD1003 compared to placebo in primary and secondary progressive MS
Questo studio denominato SPI2 confronterà MD1003 (300 mg/die) con placebo in circa 300 persone con SM primariamente o secondariamente progressiva. I partecipanti potranno prendere MD1003 o placebo per i primi 15 mesi, dopo questo periodo tutti i partecipanti prenderanno MD1003 per ulteriori 12 mesi. L'obiettivo principale sarà valutare il numero di persone che avranno un miglioramento della loro disabilità, definita sia come una diminuzione del punteggio EDSS o una riduzione del tempo nell'esecuzione del teste T25-FW. La data prevista per il termine dello studio è settembre 2019.

BIBLIOGRAFIA

Sedel F, et al.High doses of biotin in chronic progressive multiple sclerosis: A pilot study.Multiple Sclerosis and Related Disorders 2015;4:159-169.
Tourbah A, et al.MD1003 (high-dose biotin) for the treatment of progressive multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled study.Multiple Sclerosis Journal 2016; 22: 1719-1731.
Full data from pivotal phase IIb/III MS-SPI / MS-ON studies with MD1003 in multiple sclerosis at AAN21 April 2016

MASITINIB, AB1010

FASE DI SVILUPPO DELLA TERAPIA

Cosa è il masitinib?
Masitinib appartiene a una classe di farmaci chiamati inibitori della tirosin-chinasi che bloccano i processi biochimici coinvolti nel processo infiammatorio e le risposte immunitarie. Ciò determina una risposta immunitaria ridotta e anche una diminuzione nei fenomeni infiammatori. Il farmaco colpisce preferenzialmente i mastociti (cellule coinvolte nelle allergie e nel processo infiammatorio).

Altre autorizzazioni
Autorizzato in Europa per uso veterinario. In fase di studio per patologie come tumori, artrite reumatoide e sclerosi multipla progressiva.

Azienda produttrice
Ab science

Modalità di somministrazione
Via orale attraverso compressa, due volte al giorno.

Effetti collaterali
Gli effetti collaterali più comuni sono stati astenia (perdita di forza e / o di energia), eruzioni cutanee, nausea, edema (ritenzione di liquidi) e diarrea.

Quali sono i principali risultati ottenuti fino ad oggi?
In un piccolo studio di fase II, 35 persone con sclerosi multipla primariamente e secondariamente progressiva hanno assunto masitinib o placebo per 18 mesi. Dopo 3

mesi di trattamento coloro che prendevano masitinib hanno avuto un miglioramento nel punteggio MSFC, una misura che valuta la capacità camminare, il coordinamento di mano e del braccio, e la funzione cognitiva. Le persone trattate con placebo hanno avuto un peggioramento del punteggio MSFC. Questa differenza tra masitinib e placebo si è mantenuta fino alla fine dello studio a 18 mesi. Anche se i risultati non erano statisticamente significativi, hanno dato motivo di studio di fase III scala più ampia.

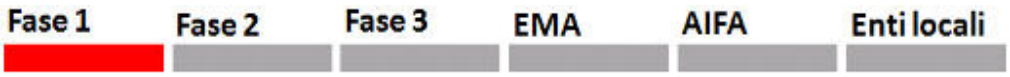
STUDI IN FASE DI REALIZZAZIONE

Masitinib in patients with primary progressive or relapse-free secondary multiple sclerosis
Reclutamento 450 partecipanti a centri di studio negli Stati Uniti e Francia. I partecipanti potranno prendere sia masitinib o placebo per 20 mesi.

BIBLIOGRAFIA

Vermersch P, et al.Masitinib treatment in patients with progressive multiple sclerosis: a randomized pilot study.BMC Neurology 2012;12:36.

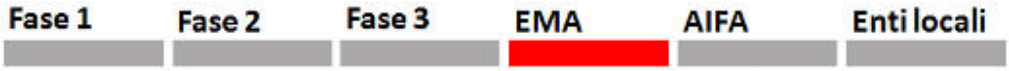
SCLEROSI MULTIPLA : IL PROCESSO DI SVILUPPO E APPROVAZIONE DEI FARMACI



FASE I. Il primo passo nella sperimentazione di un nuovo farmaco è quello di determinare la sicurezza di singole dosi singole in un piccolo numero di volontari sani. Questa fase aiuta i ricercatori a capire alcuni aspetti su come funziona il farmaco in questione e si stabilisce anche il dosaggio da utilizzare successivamente.

FASE II. Se il trattamento risulta essere sicuro, iniziano studi per determinare l'efficacia del farmaco nel persone con la condizione da trattare. Questi studi possono durare diversi mesi o anni e coinvolgere un numero maggiore di persone. Lo studio potrà essere:
a) controllato: il farmaco viene confrontato con un trattamento standard o placebo;
b) doppio cieco: né i ricercatori né i partecipanti sanno quale trattamento sono ricezione;
c) randomizzato: i partecipanti sono assegnati in modo casuale a ricevere un trattamento attivo o placebo.

FASE III. Se un farmaco mostra efficacia, viene condotto uno studio più ampio. Questi studi clinici possono essere condotti in diversi centri (multicentrici) e in diversi Paesi, e possono durare diversi anni. Tali studi consentono ai ricercatori di valutare con maggiore precisione il potenziale del nuovo farmaco in una più ampia gamma di persone e confrontarlo con i trattamenti esistenti.



Autorizzazione EMA (European Medicines Agency). I dati di tutte le fasi precedenti e i risultati degli studi clinici vengono presentati all'autorità di regolamentazione competente. Se le autorità decidono che il nuovo farmaco è efficace, sicuro e incontra gli standard di qualità, viene rilasciata l'autorizzazione all'immissione in commercio o di licenza.

Autorizzazione AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco). Successivamente all'autorizzazione da parte dell'EMA, l'Agenzia Italiana del farmaco opera le sue valutazioni fornendo le indicazioni specifiche per l'utilizzo di quel determinato farmaco.

Enti locali. L'iter di approvazione che porta le terapie alle persone si conclude solo quando anche le singole regioni ed in alcuni casi le singole ASL inseriscono nei loro prontuari il nuovo farmaco. In genere in questa fase viene anche attuato uno specifico piano di farmacovigilanza.