

DOSSIER

TERAPIE EMERGENTI

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

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).

Tra queste, quelle in fase più avanzata di sperimentazione) sono:
(classificate in base al meccanismo di azione)

1. Antimetaboliti che in genere impediscono la divisione cellulare

- HMR1726 (teriflunomide)
- cladribina

2. Anticorpi per bloccare l'attivazione dei linfociti T

- alemtuzumab (Mabcampath®)
- daclizumab (Zenapax®)

3. Anticorpi specifici rivolti contro i linfociti B

- rituximab (Mabthera®)

4. Trattamenti con meccanismi di azione ancora non completamente chiariti

- laquinimod
- dimetil fumarato (BG00012)

1.

Antimetaboliti che agiscono in genere impedendo la divisione cellulare

HMR1726 (Teriflunomide)

DEFINIZIONE / MECCANISMO D'AZIONE.

Modula l'attività dei linfociti T inibendo l'attività di un enzima mitocondriale coinvolto nella sintesi delle pirimidine: diminuendo le pirimidine si inibisce la proliferazione delle cellule del sistema immunitario.

AZIENDA PRODUTTRICE

Sanofi Aventis

MODALITA' DI SOMMINISTRAZIONE

Via orale

INDICAZIONI TERAPEUTICHE (GIÀ APPROVATE)

In alcuni paesi stranieri è stato approvato il suo utilizzo per l'artrite reumatoide.

TRIAL CLINICI EFFETTUATI

- Nel **2001** e **2004** alcuni studi dimostrano che la leflunomide (di cui il teriflunomide è il metabolita attivo) sono efficaci nel trattamento della encefalite allergica sperimentale e nella neurite allergica sperimentale.
- Nel marzo del **2006** vengono pubblicati i risultati di uno studio di fase II della durata di 36 settimane, condotto su 179 persone con SM recidivante remittente e secondariamente progressiva, suddivise in tre gruppi di trattamento, con teriflunomide (7mg o 14 mg) e placebo. In entrambi i gruppi in trattamento il teriflunomide il numero di lesioni attive era diminuito ed inoltre le ricadute si erano presentate con una frequenza minore rispetto al gruppo trattato con placebo.
- Febbraio **2010**: annunciato inizio del reclutamento dei partecipanti allo studio denominato TOWER, che coinvolgerà 1110 persone con SM recidivante remittente trattate con teriflunomide in due dosaggi (7 mg, 14 mg) o placebo. La durata prevista è di 48 settimane.
- Marzo **2010**: annunciato l'inizio del reclutamento dello studio che coinvolgerà persone con CIS trattate con teriflunomide in due

Dossier disponibile sul sito www.aism.it

Aggiornato al 1 marzo 2012

dosaggi (7 mg, 14 mg) o placebo. La durata prevista è di circa 108 settimane.

TRIAL CLINICI IN REALIZZAZIONE

- Studio su teriflunomide e CIS (clinical isolated syndrome): uno studio di fase III che ha come obiettivo primario dimostrare l'effetto del teriflunomide a confronto con placebo nel ridurre la conversione delle persone che hanno presentato un primo episodio clinico di SM (CIS) a SM clinicamente definita. I partecipanti saranno suddivisi in tre gruppi di trattamento, a basso dosaggio di teriflunomide (7 mg una volta al giorno), alto dosaggio di teriflunomide (14 mg al giorno) e placebo. Altri obiettivi saranno volti a verificare il profilo di sicurezza del farmaco e l'attività del farmaco sulla frequenza di ricadute. Il termine della raccolta dei dati è prevista nel 2011.
- **TOWER**: Studio sull'efficacia del teriflunomide in persone con SM recidivante remittente: uno studio di fase III che avrà l'obiettivo di valutare l'effetto di due dosaggi di teriflunomide (7 mg e 14 mg al giorno) sulla frequenza delle ricadute in confronto con un placebo. Inoltre saranno valutati l'effetto del teriflunomide sulla disabilità e sulla fatica e sarà verificata anche la sicurezza del farmaco. In questo studio saranno coinvolte circa 1110 persone. Il termine della raccolta dei dati è previsto per il 2011. Inoltre le persone che termineranno lo studio avranno la possibilità di partecipare ad una successiva estensione.
- **TEMSO** (*Study of Teriflunomide in Reducing the Frequency of Relapses and Accumulation of Disability in Patients With Multiple Sclerosis*): studio di fase III condotto su diverse forme di SM, tra cui la recidivante remittente, la secondariamente progressiva e la progressiva con ricadute. Lo studio ha lo scopo di determinare gli effetti del teriflunomide su diversi parametri quali la frequenza delle ricadute, la disabilità valutata con EDSS, il carico lesionale alla risonanza magnetica, il profilo di sicurezza del farmaco. Le persone che parteciperanno saranno circa 1080 suddivise in tre gruppi di trattamento: Teriflunomide a basso e alto dosaggio (7mg e 14mg al giorno) e placebo. La conclusione dello studio è prevista per il 2010.
- Studio di estensione dello studio **TEMSO**: studio di fase III, per verificare la sicurezza a lungo termine del teriflunomide a due dosaggi (7mg o 14 mg) e per verificare l'efficacia a lungo termine del farmaco sulla progressione della disabilità tramite risonanza magnetica e EDSS.

- Studio pilota del teriflunomide in associazione al glatiramer acetato: studio di fase II che ha come obiettivo principale valutare la tollerabilità e sicurezza di due dosaggi di teriflunomide (7mg e 14mg al giorno) somministrati in associazione a glatiramer acetato. Lo studio della durata di 24 settimane coinvolgerà circa 120 persone ed il termine della raccolta dei dati è previsto per metà 2009.
- Studio pilota del teriflunomide in associazione a Interferon-beta: studio di fase II che ha come obiettivo principale valutare la tollerabilità e sicurezza di due dosaggi di teriflunomide (7mg e 14 mg al giorno) somministrati in associazione con interferone-beta per 24 settimane. Saranno coinvolte circa 120 persone ed il termine della raccolta dei dati è previsto per inizio del 2009.

Ultimo aggiornamento Marzo 2010

EFFETTI COLLATERALI

Mal di testa e infezioni respiratorie

Cladribina

DEFINIZIONE / MECCANISMO D'AZIONE

Interferisce con la proliferazione dei linfociti e determina una riduzione di una sottopopolazione di linfociti circolanti.

AZIENDA PRODUTTRICE

Merck Serono

MODALITA' DI SOMMINISTRAZIONE

Via orale

INDICAZIONI TERAPEUTICHE (GIA' APPROVATE)

In Italia è approvata con il nome commerciale Leustatin (Janssen-Cilag) come trattamento in campo oncologico per la leucemia a cellule capellute e la leucemia l infocitica cronica ed è somministrata per via endovenosa.

TRIAL CLINICI EFFETTUATI

- Nel **1994** e nel **1996** sono stati pubblicati studi condotti sulla cladribina somministrata per via endovenosa in persone con forme progressive di SM. Tali studi hanno dimostrato l'efficacia del trattamento sui parametri clinici e di risonanza magnetica.
- Nel marzo **2000** sono stati pubblicati i risultati di uno studio che aveva lo scopo di valutare la sicurezza e l'efficacia di due diverse dosi di cladribina in persone con SM di tipo primariamente e secondariamente progressivo. Hanno partecipato 150 persone che riceverebbero placebo o cladribina; in entrambi i gruppi trattati con cladribina la percentuale di persone con nuove lesioni era ridotta rispetto al gruppo placebo.
- Nel giugno **2007** vengono pubblicati i risultati di uno studio pilota condotto su 6 persone con forme di SM molto aggressive. Dopo 6 mesi la valutazione della disabilità tramite EDSS risultò diminuita, come anche il numero di lesioni attive.
- Nel gennaio **2009** vengono anticipati i risultati dello studio **CLARITY** (*Safety and Efficacy of Oral Cladribine in Subjects With Relapsing-Relmitting MS*): studio di fase III, iniziato i primi mesi del 2005. Lo scopo principale dello studio è determinare la sicurezza e l'efficacia del trattamento nelle forme recidivanti remittenti rispetto ad un placebo. I 1326 partecipanti sono stati suddivisi in tre gruppi durante il primo anno di trattamento, un gruppo ha ricevuto un trattamento a basso dosaggio di cladribina,

Dossier disponibile sul sito www.aism.it

Aggiornato al 1 marzo 2012

pari a 2 cicli all'anno, consistenti in 1 capsula al giorno per 4-5 giorni consecutivi; un secondo gruppo ha ricevuto un trattamento a dosaggi alti, pari a 4 cicli; un terzo gruppo è stato trattato con placebo. Nel corso del secondo anno dello studio, entrambi i gruppi sottoposti a trattamento hanno ricevuto le dosi basse di dosaggio I risultati rilevano una significativa riduzione del tasso di ricadute nei due gruppi trattati con cladribina per via orale rispetto al gruppo di persone trattate con placebo, una riduzione del 58% nel gruppo sottoposto a trattamento con basse dosi di cladribina e del 55% nel gruppo sottoposto durante il primo anno, a dosi più alte. In seguito a ciò la cladribina è stata inserita in un elenco di farmaci che usufruiscono di un percorso preferenziale accelerato per l'approvazione.

- Nel giugno **2009** durante il Congresso della European Neurological Society vengono comunicati i risultati dello studio **CLARITY**, che hanno confermato come tale trattamento abbia ridotto in modo significativo il tasso di ricaduta rispetto al gruppo che assumeva il placebo. Inoltre nel gruppo di persone trattate con il basso dosaggio di cladribina, questo effetto si è mostrato significativo a partire dalla 12^a settimana dopo l'inizio del trattamento e rispetto al placebo gli effetti si sono mantenuti durante le 96 settimane dello studio, con una riduzione relativa nel tasso di ricadute (annuali) superiore al 50%. Infine è stata verificata anche una riduzione nel numero medio dei diversi tipi di lesioni cerebrali determinati mediante risonanza magnetica.
- Nel luglio **2009** l'azienda 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. Dopo l'approvazione EMA ogni organismo competente per i singoli paesi dell'Europa, per l'Italia l'Agenzia Italia del Farmaco, deve procedere all'autorizzazione all'immissione in commercio del prodotto. Se tale richiesta non incontrerà particolari ostacoli burocratici si ritiene che la cladribina compresse possa essere disponibile tra la fine del 2010 e la prima parte del 2011.
- Novembre **2009**: la Merck Serono ha annunciato di aver ricevuto da parte della Food and Drug Administration una lettera di "rifiuto" alla prosecuzione delle procedure di autorizzazione della molecola perchè la documentazione presentata risulterebbe incompleta. L'azienda ha previsto un incontro con la Food and Drug Administration per determinare i documenti necessari affinché l'applicazione venga accettata per la revisione.
- Febbraio **2010**: vengono pubblicati sulla rivista *The New England Journal of Medicine* i risultati definitivi dello studio di fase III (**CLARITY**) della durata di due anni che ha coinvolto 1326

Dossier disponibile sul sito www.aism.it

Aggiornato al 1 marzo 2012

persone con sclerosi multipla recidivante-remittente. Il tasso di ricaduta è stato ridotto in modo significativo 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 che sono 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 sostenuto 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. Questo farmaco dovrebbe essere disponibile a partire dal 2011 dopo l'iter di approvazione che si concluderà per il nostro paese con la valutazione da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco e delle Regioni.

- **14 luglio 2010:** la Merck Serono ha annunciato che la Russian Federal Service on Surveillance in Healthcare and Social Development ha autorizzato l'immissione in commercio della Cladribina in compresse per il trattamento della sclerosi multipla recidivante-remittente in Russia con il nome commerciale di Movectro®. La Merck Serono inoltre farà domanda per l'inserimento di questo nuovo farmaco nel programma di rimborso dei farmaci della federazione russa. La commercializzazione in Russia è prevista per l'inizio del 2011.
- **28 luglio 2010:** la Merck Serono ha annunciato che la Food and Drug Administration ha accettato e assegnato la procedura di revisione prioritaria alla cladribina. Questo significa che la FDA valuterà il farmaco in un tempo minore rispetto a quello normalmente previsto. Tale assegnazione viene data ai farmaci in sperimentazione, che potrebbero offrire notevoli progressi al di là dei trattamenti già disponibili o nei casi in cui non esista una terapia adeguata. Avere una procedura di revisione prioritaria significa che il tempo necessario per esaminare la documentazione e la domanda per l'autorizzazione all'immissione in commercio del farmaco è ridotto rispetto ai tempi previsti dalla procedura standard. L'obiettivo per completare una revisione prioritaria è di sei mesi da quando la domanda viene presentata. La decisione di approvazione dell'agenzia potrebbe cadere nel dicembre 2010, ma potrebbe richiedere più tempo.
- **24 Settembre 2010:** l'azienda Merck Serono ha annunciato che il comitato dell'agenzia europea del farmaco per i prodotti medicinali

per uso umano (CHMP) dell'Agenzia Europea del Farmaco ha espresso parere negativo relativamente alla richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio della cladribina, come trattamento in compresse per la Sclerosi Multipla recidivante-remittente. Il CHMP è del parere che, sulla base dei dati attualmente disponibili, i benefici di cladribina compresse non siano superiori ai rischi. L'azienda si è impegnata a valutare tutte le opzioni disponibili per ottenere l'approvazione nell'Unione Europea, tra cui un possibile appello al CHMP per chiedere il riesame della domanda, come previsto dall'attuale legislazione regolatoria Europea.

- **21 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.
- **8 febbraio 2011:** l'azienda 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.
- **2 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 ha chiesto 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 ha affermato il suo 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.

TRIAL CLINICI IN REALIZZAZIONE

- **ORACLE** (*Oral Cladribine in Early Multiple Sclerosis*): studio di fase III a doppio dosaggio; lo scopo dello studio è 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). Saranno coinvolte circa 642 persone e lo studio dovrebbe terminare nel 2012.
- **ONWARD** (*Oral Cladribine Added ON To Rebif New Formulation in*

Patients With Active Relapsing Disease): studio di fase II con lo scopo di valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia della cladribina quando viene usata in associazione con interferone beta. Lo studio coinvolgerà 200 persone che avevano avuto almeno una ricaduta mentre erano in trattamento con interferone beta. Lo studio dovrebbe terminare nel 2010.

- Estensione dello studio **CLARITY**: studio di fase IIIb per verificare maggiormente la sicurezza e tollerabilità del trattamento in circa 1100 persone che in precedenza avevano partecipato allo studio CLARITY. La raccolta dei dati dovrebbe terminare nel 2011.

Ultimo aggiornamento Marzo 2010

EFFETTI COLLATERALI

Linfopenia, cefalea, nasofaringiti, nausea, infezioni vie aeree superiori, neutropenia, infezioni da Herpes zoster

2.

Anticorpi in grado di bloccare l'attivazione dei linfociti T

Alemtuzumab (Mabcampath®)

DEFINIZIONE/MECCANISMO D'AZIONE

Anticorpo monoclonale che si lega ad una proteina di superficie CD52, presente sui linfociti T e B e su altre cellule del sistema immunitario. Il suo meccanismo di azione è mediato dall'azione del complemento e determina la morte delle cellule presentanti l'antigene.

AZIENDA PRODUTTRICE

Genzyme Europe, Bayer Schering Pharma AG

MODALITA' DI SOMMINISTRAZIONE

Via endovenosa

INDICAZIONI TERAPEUTICHE (GIÀ APPROVATE)

In Italia è approvato in campo oncologico per il trattamento della leucemia linfocitica cronica.

TRIAL CLINICI EFFETTUATI

- Nel **1991** l'alemtuzumab viene sperimentato per la prima volta in un piccolo gruppo di persone con SM secondariamente progressiva e primariamente progressiva: i risultati evidenziarono una marcata riduzione dei linfociti circolanti e una riduzione del numero di lesioni captanti mezzo di contrasto dal 3 al 6 mese di trattamento.
- Nel **1996** sono stati pubblicati i risultati di uno studio condotto su 7 persone con SM secondariamente progressiva, trattate con una singola somministrazione di alemtuzumab.
- Nel **1999** viene pubblicato un altro studio condotto su 29 persone con SM secondariamente progressiva con risultati che dimostrano l'attività del trattamento nel ridurre in maniera significativa le nuove lesioni captanti mezzo di contrasto e la percentuale annua di ricadute, confermando quanto emerso dal precedente studio.
- Nel **2007** durante il 23mo Congresso del comitato europeo per il trattamento e la ricerca nella SM (ECTRIMS) sono stati comunicati i risultati di uno studio di 2 anni, condotto in aperto, che ha sperimentato l'alemtuzumab in 45 persone con SM recidivante

Dossier disponibile sul sito www.aism.it

Aggiornato al 1 marzo 2012

remittente, con due cicli di 5 giorni e 3 giorni all'inizio dello studio ed al dodicesimo mese di studio. La percentuale di ricadute annue durante i due anni di trattamento confrontata con quella registrata nei due anni precedenti lo studio era diminuita del 94% ed inoltre il trattamento era ben tollerato, eccetto che per 4 casi di disfunzioni tiroidee autoimmuni e un caso di trombocitopenia.

- Nell'ottobre **2008**: vengono pubblicati i risultati dello studio di fase II della durata di 3 anni (CAMMS223), condotto su 334 persone con SM recidivante remittente, che confrontava due diversi dosaggi di alemtuzumab con interferone beta (Rebif 44). Dall'analisi dei dati ottenuti è emerso che dopo 36 mesi le persone trattate con alemtuzumab hanno presentato una riduzione del rischio di sviluppare ricadute del 74% e una riduzione del 71% nella progressione della disabilità rispetto al gruppo trattato con Rebif®.
- Nell'aprile **2009** durante l'American Academy of Neurology i ricercatori hanno annunciato un'ulteriore analisi dei dati dalla studio di fase II denominato CAMMS223. Nei primi mesi di trattamento con alemtuzumab si è verificata una notevole riduzione della disabilità, definita da una diminuzione di un punto del punteggio della scala EDSS per un periodo superiore a sei mesi, è stato il doppio di probabilità di coloro che utilizzavano alemtuzumab, rispetto a coloro che utilizzavano l'interferone beta-1a. I ricercatori hanno inoltre suggerito che il trattamento con l'alemtuzumab potrebbe arrestare la progressione della disabilità e invertire stabilmente il deficit neurologico preesistente, ma per tale scopo sono necessari ulteriori studi.
- In data **15 giugno 2010** l'azienda Genzyme Corporation ha annunciato che la FDA ha assegnato al farmaco in sperimentazione, alemtuzumab, la procedura di "Fast Track Product". Tale assegnazione dovrebbe accelerare la procedura di presa in visione del trattamento da parte della FDA quando l'azienda presenterà i risultati degli studi di fase 3 attualmente in corso.

TRIAL CLINICI IN REALIZZAZIONE

- **CARE-MS I** (*Comparison of Alemtuzumab and Rebif® Efficacy in Multiple Sclerosis*), studio di fase III per stabilire efficacia e sicurezza dell' alemtuzumab come trattamento della SM recidivante remittente, in confronto con Rebif® (interferon beta-

1a). L'obiettivo principale dello studio sarà verificare l'efficacia del farmaco rispetto ad alcuni parametri come frequenza di ricadute e disabilità. Altri obiettivi si propongono di verificare la percentuale di soggetti senza ricadute, la presenza di nuove lesioni attive alla risonanza magnetica. Lo studio coinvolgerà 525 persone ed il termine della raccolta dei dati è prevista per metà 2011.

- **CARE-MS II:** (*Comparison of Alemtuzumab and Rebif® Efficacy in Multiple Sclerosis*), studio di fase III con lo scopo di stabilire l'efficacia e la sicurezza di due dosaggi diversi di alemtuzumab come trattamento della SM recidivante remittente in confronto con Rebif® (interferon beta-1a). Lo studio coinvolgerà 1200 persone ed il termine della raccolta dei dati è previsto per aprile 2012.

Ultimo aggiornamento Gennaio 2009

EFFETTI COLLATERALI

disturbi alla tiroide e infezioni soprattutto apparato respiratorio, oltre a febbre, rash, nausea, ipotensione.

EVENTI AVVERSI GRAVI

Nel 2005 durante una sperimentazione sono stati segnalati 3 casi di porpora trombocitopenica idiopatica, con un decesso. Successivamente altri 3 casi di porpora sono stati identificati, prontamente diagnosticati e trattati

Daclizumab (Zenapax®)

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

MODALITA' DI SOMMINISTRAZIONE

Via sottocutanea

INDICAZIONI TERAPEUTICHE (GIA' APPROVATE)

In Italia viene impiegato nella profilassi del rigetto acuto nel trapianto renale.

TRIAL CLINICI EFFETTUATI

- Nel **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.
- Nel **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.
- Nell'agosto del **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

Dossier disponibile sul sito www.aism.it

Aggiornato al 1 marzo 2012

- 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 significativi 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.

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.

Ultimo aggiornamento Marzo 2010

EFFETTI COLLATERALI

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

3.

Anticorpi specifici rivolti contro i linfociti B

Rituximab (Mabthera®)

DEFINIZIONE/MECCANISMO D'AZIONE

Anticorpo monoclonale diretto contro il recettore di superficie CD20 che determina la distruzione dei linfociti B attraverso l'attivazione di diversi meccanismi.

AZIENDA PRODUTTRICE

Roche Registration

MODALITA' DI SOMMINISTRAZIONE

Endovenosa

INDICAZIONI TERAPEUTICHE (GIÀ APPROVATE)

In Italia è impiegato nel trattamento dei linfomi follicolari in stadio III-IV; in America è approvato anche per l'artrite reumatoide. Inoltre è oggetto di diverse sperimentazione per altre malattie autoimmuni come trombocitopenia immune e lupus sistemico eritematoso.

TRIAL CLINICI EFFETTUATI

- Nel **2005** sono stati pubblicati i risultati di un primo studio condotto in aperto in 8 persone che avevano avuto una neuromielite ottica, successivamente sono stati pubblicati altri studi che riportavano effetti positivi del farmaco in persone con SM recidivante remittente.
- Nel **2007** durante il 23mo Congresso del comitato europeo per il trattamento e la ricerca nella SM (ECTRIMS) vengono presentati i risultati di uno studio multicentrico di fase I condotto in su 26 persone con SM recidivante remittente, cui sono stati somministrati 1000mg di rituximab per via endovenosa alle settimane di sperimentazione 0, 2, 24 e 26. E' stato osservato che il rituximab determinava una riduzione dei linfociti B periferici che era quasi completa (99,8%) già alla seconda settimana.
- Nel **2008** vengono pubblicati i risultati di uno studio di fase I e fase II della durata di 72 settimane condotto in aperto in America e Canada in persone con SM recidivante remittente evidenziando l'attività del farmaco nel prevenire la formazione di nuove lesioni e nuove ricadute.

Dossier disponibile sul sito www.aism.it

Aggiornato al 1 marzo 2012

- Nel **2008** vengono pubblicati i risultati dello studio fase II (HERMES), condotto su 104 persone con SM attiva, con l'obiettivo principale di verificare l'attività del farmaco nel prevenire la formazione di nuove lesioni captanti mezzo di contrasto alla risonanza magnetica. Il dosaggio impiegato era di 1000mg per via endovenosa somministrati per due cicli (cioè due volte). La percentuale di persone che presentarono ricadute entro la 24 settimana dello studio si ridusse da 34.3 a 14.5%.
- Nell'aprile **2008** sono stati anticipati i risultati preliminari di uno studio di fase II e III (OLYMPUS) della durata di due anni in persone con SM primariamente progressiva sottolineando risultati negativi.

TRIAL CLINICI IN REALIZZAZIONE

- **OLYMPUS.** Studio per valutare sicurezza ed efficacia del Rituximab in persone con SM primariamente progressiva, studio di fase II e fase III, doppio cieco, coinvolgerà circa 435 persone.

Ultimo aggiornamento Gennaio 2009

EFFETTI COLLATERALI

Cefalea, dolore alla schiena, agli arti, depressione, sensazione di calore, prurito, rash, febbre, freddo, rigidità, nausea, astenia ed ipotensione.

EVENTI AVVERSI GRAVI

Segnalati nel 2007 2 casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva in studi clinici per lupus sistemico eritematoso.

4.

Trattamenti con meccanismi di azione non completamente chiariti

Laquinimod

DEFINIZIONE / MECCANISMO D'AZIONE

Deriva dalla linomide (Roquinimex), viene considerato un immunomodulante con meccanismi di azione non completamente chiariti.

AZIENDA PRODUTTRICE

Teva pharmaceuticals

MODALITA' DI SOMMINISTRAZIONE

Via orale

INDICAZIONI TERAPEUTICHE (GIA' APPROVATE)

Nessuna

TRIAL CLINICI EFFETTUATI:

- Nel **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.
- Nel **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.
- Nel **2005** sono stati pubblicati i risultati di uno studio multicentrico condotto in 256 persone, che sono state suddivise in due gruppi di trattamento con laquinimod (0.3 mg 0.6 mg) e un gruppo con placebo. E' stata evidenziata una differenza del 44% tra il gruppo placebo ed il gruppo in trattamento con laquinimod nel numero di lesioni attive.
- Nel **2008** vengono pubblicati i risultati di uno studio di fase II e IIb, quest'ultimo della durata di 36 settimane, condotto in 306 persone, suddivise in tre gruppi, due di trattamento con laquinimod (0.6 mg e 0.3 mg una volta al giorno) e uno con placebo. Solo il dosaggio più elevato ha mostrato una diminuzione del 40% nel numero cumulativo di lesioni captanti gadolinio alla

Dossier disponibile sul sito www.aism.it

Aggiornato al 1 marzo 2012

risonanza.

- Nel settembre 2010 vengono pubblicati sulla rivista Multiple Sclerosis i risultati dell'estensione dello studio di 36 settimane. Questo studio di fase II aveva come obiettivo verificare la sicurezza e la tollerabilità del trattamento. In particolare 239 persone hanno completato la fase di estensione della sperimentazione, di cui 222 hanno avuto una valutazione della malattia alla risonanza magnetica al termine dello studio. In particolare le lesioni captanti il gadolinio erano significativamente ridotte nelle persone che erano passate da placebo a farmaco. La proporzione di persone con SM prive di lesioni captanti mezzo di contrasto in coloro che erano passati da placebo a farmaco era aumentata dal 31% al 47% al termine dello studio di estensione. L'effetto collaterale più importante è stato un aumento reversibile degli enzimi epatici.
- Agosto 2011: sono stati resi noti in questi giorni i risultati preliminari dello studio clinico BRAVO, studio di fase III condotto sul laquinimod. Dall'analisi preliminare dei dati dello studio il laquinimod, rispetto al placebo, non ha ridotto la percentuale annuale di ricadute, tuttavia sono state osservate differenze interessanti quando i dati sono stati corretti per le differenze osservate alla RM ad inizio studio. Tenendo conto di ciò i ricercatori hanno concluso che comunque il laquinimod sarebbe in grado di influenzare la frequenza della ricadute. Non sono state invece comunicate informazioni riguardanti gli effetti collaterali e la sicurezza del trattamento in sperimentazione. I dati completi dei due studi BRAVO e ALLEGRO dovrebbero permettere di definire la sicurezza del trattamento e l'efficacia di questo trattamento orale. Ulteriori analisi sono in corso e i risultati definitivi, a detta delle aziende produttrici Teva Pharmaceutical e Active Biotech, dovrebbero permetterle di inoltrare presso le autorità competenti americane ed europee la richiesta di approvazione per la commercializzazione del farmaco.

TRIAL CLINICI IN REALIZZAZIONE

- **ALLEGRO** (*Safety and Efficacy of Orally Administered Laquinimod for Treatment of Relapsing Remitting Multiple Sclerosis*), studio di fase III con l'obiettivo principale di verificare l'efficacia del farmaco nel ridurre la frequenza di ricadute. Altro obiettivo sarà valutare l'attività del farmaco sulla progressione della disabilità. Coinvolgerà circa 1000 persone con SM recidivante remittente, suddivise in tre gruppi, due di trattamento con laquinimod (0.6 mg e 0.3 mg una volta al giorno) e uno con placebo. Il termine della raccolta dei dati è previsto per fine 2009.
- **BRAVO** (*Double Blind Placebo Controlled Study in RRMS Patients With a Rater Blinded Reference Arm of Interferon β -1a (Avonex®)*): studio di fase III, della durata di 24 mesi che coinvolgerà circa 1200 persone con SM recidivante remittente suddivise in tre gruppi di trattamento, uno con laquinimod (0.6 mg per via orale), un secondo con placebo e l'ultimo gruppo con Interferon β -1a (Avonex®). L'obiettivo principale dello studio sarà confrontare la riduzione delle ricadute nei tre gruppi di trattamento. Il termine della raccolta dei dati è previsto per metà 2011.

Ultimo aggiornamento Settembre 2010

EFFETTI COLLATERALI

Alterazioni enzimi epatici, un caso di sindrome di Budd Chiari (trombosi venosa epatica).

Dimetil fumarato (BG00012)

DEFINIZIONE / MECCANISMO D'AZIONE

Nelle attuali sperimentazioni vengono impiegati gli esteri dell'acido fumarico (sali) che risultano più tollerati dalle persone rispetto alla molecola originale; sarebbero in grado di modulare l'attività del sistema immunitario determinando una riduzione dei globuli bianchi circolanti ed in particolare dei linfociti T ma il meccanismo di azione non è ancora completamente chiarito.

AZIENDA PRODUTTRICE

Biogen Idec

MODALITA' DI SOMMINISTRAZIONE

Via orale

INDICAZIONI TERAPEUTICHE (GIÀ APPROVATE)

Introdotta inizialmente in Svizzera per il trattamento della psoriasi, successivamente impiegato anche in Germania sempre per la psoriasi, attualmente impiegato anche in altri paesi per la psoriasi.

TRIAL CLINICI EFFETTUATI:

- Nel **1998** viene dimostrata l'attività immunomodulante dell'acido fumarico (come trattamento della psoriasi).
- Nel **1999** viene dimostrata l'efficacia e la sicurezza degli esteri dell'acido fumarico in un gran numero di persone con psoriasi.
- Nel **2006** viene pubblicato il primo studio condotto sulla Encefalite Allergica Sperimentale (modello animale della SM) che evidenzia l'attività dei sali dell'acido fumarico nel modulare alcuni meccanismi infiammatori.
- Nel **2006** vengono pubblicati i risultati di un primo studio condotto in aperto su alcune persone con SM recidivante remittente che ha evidenziato una diminuzione delle lesioni captanti mezzo di contrasto alla risonanza magnetica dopo 18 settimane di trattamento.
- Nell'ottobre **2008** vengono pubblicati i risultati di uno studio di fase II della durata di 24 settimane condotto su 257 persone con SM recidivante remittente, suddivise in quattro gruppi di trattamento: tre gruppi erano trattati con tre diversi dosaggi di fumarato (120, 360 e 720 mg al giorno), il quarto gruppo invece riceveva placebo. Il trattamento con BG00012 al dosaggio di 720mg al giorno aveva ridotto del 69% la media totale delle

Dossier disponibile sul sito www.aism.it

Aggiornato al 1 marzo 2012

nuove lesioni captanti mezzo di contrasto, dimostrandosi capace di ridurre il tasso annuo di ricadute del 32%, rispetto al placebo.

- 11 Aprile 2011 l'azienda Biogen Idec ha annunciato i risultati preliminari dello studio DEFINE, affermando che la terapia sperimentale orale BG-12 ha ridotto significativamente la percentuale di persone con SM che hanno avuto ricadute. Secondo il comunicato stampa, gli eventi avversi erano simili a quelli che si erano verificati durante lo studio di fase 2, tra cui dolori addominali, vampate al volto, cefalea, affaticamento e sensazione di calore. L'analisi dei dati è in corso e verrà comunicata prossimamente.

TRIAL CLINICI IN REALIZZAZIONE

- **DEFINE** (*Efficacy and Safety of Oral BG00012 in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*): studio di fase III con l'obiettivo principale di determinare l'efficacia del trattamento nel diminuire il numero di ricadute durante un determinato periodo di tempo. Altri obiettivi saranno verificare la sicurezza e tollerabilità del farmaco. Saranno coinvolte circa 1011 persone con SM recidivante remittente. Il termine della raccolta dei dati è prevista a fine 2010.
- **CONFIRM** (*Efficacy and Safety Study of Oral BG00012 With Active Reference in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*): studio di fase III con l'obiettivo principale di determinare l'efficacia del trattamento nel diminuire il numero di ricadute durante un determinato periodo di tempo, in associazione al glatiramer acetato. Altri obiettivi riguardano l'attività del farmaco sul numero di lesioni cerebrali e la progressione della malattia. Saranno coinvolte circa 1232 persone con SM recidivante remittente, il termine della raccolta dei dati è prevista per aprile 2011.

Ultimo aggiornamento Gennaio 2009

EFFETTI COLLATERALI

Rossore al volto, disturbi gastrointestinali, cefalea, nasofaringite, fatica.

News pubblicate su www.aism.it

04/06/2009

Aggiornamenti dall'American Academy of Neurology sui trattamenti per la SM

10 Febbraio 2009

Comunicati i risultati dello studio di fase III su trattamento con Cladribina per via orale

31 Ottobre 2008

Al via una sperimentazione con anticorpo monoclonale per la cura della sclerosi multipla

28 Febbraio 2008

Rituximab e SM

10 Luglio 2007

Congresso congiunto ACTRIMS-CMSC 2007: il punto sui trattamenti innovativi e la qualità di vita

9 Gennaio 2007

Resoconto di un anno di ricerca sulla sclerosi multipla

22 Maggio 2006

Buoni risultati da un nuovo farmaco immunomodulatore

24 Aprile 2006

Proseguono gli studi sull'FTY720 con buoni risultati

30 Gennaio 2006

Un farmaco, prescritto per la psoriasi, potrebbe rivelarsi utile anche per la sclerosi multipla

27 Settembre 2005

Annunciati risultati preliminari dopo un anno di sperimentazione del Campath®

Fonti bibliografiche e siti internet

*Dossier disponibile sul sito www.aism.it
Aggiornato al 1 marzo 2012*

- **Identification and development of new therapeutics for multiple sclerosis.** Linker RA, Kieseier BC, Gold R. Trends Pharmacol Sci. 2008 Nov;29(11):558-65. Epub 2008 Sep 17.
- **Monoclonal antibody treatments for multiple sclerosis.** Rose JW, Foley J, Carlson N. Curr Neurol Neurosci Rep. 2008 Sep;8(5):419-26
- **Treating multiple sclerosis with monoclonal antibodies.** Buttmann M, Rieckmann P. Expert Rev Neurother. 2008 Mar;8(3):433-55.
- www.clinicaltrials.gov
- www.nmss.org