

TERAPIE IN SPERIMENTAZIONE PER LA SCLEROSI MULTIPLA

Dossier scientifico

Dossier disponibile sul sito WWW.AISM.IT

Aggiornato al 18 maggio 2018

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. Trattamenti con meccanismi di azione ancora non completamente chiariti

- Laquinimod

3. Anticorpi (blocco linfociti B)

- Ocrelizumab

4. Modulatori dei recettori della sfingosina 1-fosfato (S1PR)

- Siponimod

5. Altri meccanismi

- MD1003,
- Masitinib
- Statine

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 del 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 più 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.

Agosto 2017. L'azienda ha comunicato che la cladribina è stata autorizzata all'immissione in commercio in Europa per il trattamento della sclerosi multipla recidivante altamente attiva.

Gennaio 2018. L'Agenzia Italiana del Farmaco con determina pubblicata su Gazzetta Ufficiale n.19 del 10 gennaio 2018 autorizza il farmaco Mavenclad® per il trattamento della SM recidivante ad elevata attività, definita da caratteristiche cliniche o di diagnostica per immagini, con inserimento in apposita sezione (denominata Classe C (nn)) dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità.

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. TRATTAMENTI CON MECCANISMI DI AZIONE NON COMPLETAMENTE CHIARITI

Dossier disponibile sul sito WWW.AISM.IT
Aggiornato al 18 maggio 2018

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

Dossier disponibile sul sito WWW.AISM.IT

Aggiornato al 18 maggio 2018

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:

Dossier disponibile sul sito WWW.AISM.IT

Aggiornato al 18 maggio 2018

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.

3. 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.

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 internazionaleECTRIMS (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.

Dossier disponibile sul sito WWW.AISM.IT

Aggiornato al 18 maggio 2018

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, inizialmente 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=article

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>

Maggio 2017

L'azienda farmaceutica conduce un'indagine approfondita a seguito del caso di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) in una persona con sclerosi multipla, positiva al virus JC, precedentemente trattato con natalizumab per tre anni, con ultima

Dossier disponibile sul sito WWW.AISM.IT

Aggiornato al 18 maggio 2018

infusione a febbraio 2017. Questa persona ha successivamente ricevuto una dose di ocrelizumab ad aprile 2017 all'interno di un programma di uso compassionevole attivato in Germania.

Nel caso vi siano ulteriori informazioni o raccomandazioni al riguardo sarà cura dell'Associazione comunicarle.

Giugno 2017

L'azienda produttrice di ocrelizumab ha comunicato di aver attivato in Italia l'uso compassionevole del farmaco, dopo autorizzazione da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco, per le persone con SM primariamente progressiva. Tale utilizzo non è uno studio clinico, ma rappresenta la possibilità di iniziare il trattamento qualora il neurologo lo ritenga opportuno.

Gennaio 2018

L'Agenzia Europea del Farmaco ha approvato il farmaco Ocrevus (ocrelizumab) per il trattamento della sclerosi multipla recidivante remittente e per la forma primariamente progressiva. Affinché il farmaco sia accessibile alle persone con sclerosi multipla in Italia è necessaria l'approvazione dell'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) e successivamente degli enti locali regionali ed in alcuni casi delle ASL.

Aprile 2018

L'Agenzia Italiana del Farmaco con determina pubblicata su Gazzetta Ufficiale n.97 del 27 aprile 2018 autorizza il farmaco Ocrevus® per il trattamento della SM recidivante con malattia attiva definita in base alle caratteristiche cliniche o radiologiche e per il trattamento della sclerosi multipla primariamente progressiva (SMPP) in fase precoce in termini di durata della malattia e livello di disabilità, e con caratteristiche radiologiche tipiche di attività infiammatoria, con inserimento in apposita sezione (denominata Classe C (nn)) dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità.

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

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

*Dossier disponibile sul sito WWW.AISM.IT
Aggiornato al 18 maggio 2018*

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).

Agosto 2016

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.

Marzo 2018

Pubblicati sulla rivista *The Lancet* i **risultati dello studio di fase 3 EXPAND**, che prevede l'utilizzo del siponimod in persone con sclerosi multipla secondariamente progressiva.

5. ALTRI MECCANISMI

Dossier disponibile sul sito WWW.AISM.IT

Aggiornato al 18 maggio 2018

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 di 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

Dossier disponibile sul sito WWW.AISM.IT

Aggiornato al 18 maggio 2018

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.

Dicembre 2017: l'azienda ha comunicato di aver ritirato la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio presso l'Agenzia Europea del Farmaco, dopo che il Comitato per i medicinali per uso umano aveva anticipato che i dati clinici, derivanti dagli studi e presentati per ottenere l'autorizzazione non consentivano una valutazione rapporto rischio-beneficio positiva.

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.
Toubah 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

Dossier disponibile sul sito WWW.AISM.IT

Aggiornato al 18 maggio 2018

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.

STATINE

FASE DI SVILUPPO DELLA TERAPIA



Definizione/meccanismo d'azione: le statine sono una classe di farmaci usati per abbassare il colesterolo nel sangue. Nel campo della sclerosi multipla vengono sfruttati gli effetti antinfiammatori e neuroprotettivi di questo trattamento.

Azienda produttrice: diverse a seconda del prodotto.

Modalità di somministrazione: Orale.

Effetti collaterali: congestione nasale, mal di gola, mal di testa, nausea o problemi digestivi. Le persone con problemi epatici non dovrebbero assumere tali farmaci. Inoltre le statine possono interagire con un certo numero di altri farmaci, inclusi alcuni antibiotici che possono portare a danni muscolari.

TRIAL CLINICI EFFETTUATI:

Dossier disponibile sul sito WWW.AISM.IT
Aggiornato al 18 maggio 2018

Studio ACTIVE

Studio clinico controllato, monocentrico condotto su 45 persone, gli autori si sono proposti di verificare la sicurezza, tollerabilità ed efficacia di basse dosi di atorvastatina, come trattamento combinato all'interferone. Sono stati creati due gruppi, le persone del primo gruppo hanno ricevuto interferone e atorvastatina 20mg al giorno e il secondo gruppo solo interferone. Lo studio è durato 24 mesi e a 24 mesi il gruppo con terapia combinata ha mostrato una diminuzione delle lesioni a contrasto rispetto al controllo di base e significativamente meno ricadute rispetto ai due anni precedenti.

Revisione

In una revisione pubblicata nel 2014 gli autori hanno analizzato i principali meccanismi potenzialmente correlati alle proprietà neuroprotettive delle statine come per esempio gli effetti antiossidanti, la regolazione della produzione di ossido nitrico e la modulazione dell'enzima eNOS e le metalloproteasi della matrice (MMP) che giocano un ruolo importante sugli effetti immunomodulatori delle statine. Dall'analisi dei diversi studi oggetto della revisione sono emerse le proprietà immunomodulatorie delle statine in alcuni studi condotti su modelli animali, che potrebbero portare un beneficio nel trattamento dei disturbi neuro-infiammatori come la SM.

Inoltre da un piccolo studio condotto in aperto con la simvastatina (80mg al giorno per 6 mesi) nella SM recidivante remittente è emerso, dall'analisi dei dati di risonanza magnetica, una diminuzione di circa il 45 per cento del numero medio e del volume medio di lesioni captanti mezzo di contrasto nelle persone trattate.

MS-STAT1

Studio di fase II, condotto su 140 persone con SM secondariamente progressiva, ha rilevato che la simvastatina ha ridotto la percentuale di perdita di tessuto cerebrale (atrofia). Le persone hanno assunto per due anni un alto dosaggio simvastatina (80 mg al giorno) o placebo.

Studio iraniano su terapia combinata tra interferone beta 1a e atorvastatina

Sono state coinvolte 95 persone con SM, suddivise in due gruppi. il primo in trattamento con interferone beta- 1a intramuscolo, il secondo in trattamento con atorvastatina (40mg al giorno) associata a interferone beta-1a per 18 mesi. Non si sono osservate differenze significative tra i due gruppi riguardo ai parametri clinici valutati tramite EDSS e di risonanza amagnetica, mentre alcuni parametri ematochimici, tra cui IL-17, TNF- α e proliferazione linfociti risultavano significativamente diminuiti rispetto al gruppo di controllo.

RICERCHE FUTURE

Dossier disponibile sul sito WWW.AISM.IT

Aggiornato al 18 maggio 2018

MS-STAT2

Studio di fase III che avrà come obiettivo coinvolgere molte più persone rispetto agli studi precedenti, si parla di 1180 persone con SM secondariamente progressiva. Si svolgerà presso i centri della Gran Bretagna, le persone assumeranno o simvastatina (80 mg / die) o placebo per 3 anni. Il dosaggio impiegato è il dosaggio massimo impiegato nel trattamento dell'ipercolesterolemia. La misura principale della progressione sarà un aumento di EDSS che dura 6 mesi o più. I partecipanti verranno inoltre monitorati per altre misure di progressione della SM e verranno chiesti di compilare questionari per misurare l'impatto degli SM sulla loro vita quotidiana.

BIBLIOGRAFIA

Bhardwaj S, et al. Efficacy of statins in combination with interferon therapy in multiple sclerosis: a meta-analysis. American Journal of Health System Pharmacy 2012;69(17):1494-1499.

Chataway J, et al. Effect of high-dose simvastatin on brain atrophy and disability in secondary progressive multiple sclerosis (MS-STAT): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. The Lancet 2014;383(9936):2213–2221.

Wang J, et al. Statins for multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011;(12):CD008386.

Statins in neurological disorders: an overview and update. Malfitano AM, Marasco G. Pharmacol Res. 2014 Jun 19.

Orefice G, Quarantelli M, Rinaldi C, Prinster A, Ventrella G, Spitaleri D, Lus G, Vacca G, Carotenuto B, Salvatore E, Brunetti A, Tedeschi G, Brescia Morra V. Atorvastatin Combined To Interferon to Verify the Efficacy (ACTIVE) in relapsing-remitting active multiple sclerosis patients: a longitudinal controlled trial of combination therapy. Lanzillo R, Mult Scler. 2010 Feb 11

Ghasami K, Faraji F, Fazeli M, Ghazavi A, Mosayebi G. Interferon β-1a and Atorvastatin in the Treatment of Multiple Sclerosis. Iran J Immunol. 2016 Mar;13(1):16-26.

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.