

# TERAPIE IN SPERIMENTAZIONE PER LA SCLEROSI MULTIPLA

Dossier scientifico

## INTRODUZIONE

Negli ultimi anni il trattamento della sclerosi multipla è notevolmente cambiato: sono in corso moltissimi studi 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 sclerosi multipla.

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 sclerosi multipla, 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), mette 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. È il concetto alla base delle vaccinazioni, 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

*Dossier disponibile sul sito [WWW.AISM.IT](http://WWW.AISM.IT)*

*Aggiornato al 7 marzo 2019*

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.

Gli ultimi due decenni sono stati segnati dall'arrivo di diversi nuovi trattamenti per la sclerosi multipla. Al fine di migliorare sempre più la qualità di vita delle persone con sclerosi multipla, la ricerca di terapie sempre più efficaci e con pochi effetti collaterali continua. Oggi, molte molecole sono in sperimentazione, in diverse fasi di studio.

## INDICE

*(classificate in base al meccanismo di azione)*

### **1. Trattamenti con meccanismi di azione ancora non completamente chiariti**

- Laquinimod

### **2. Modulatori dei recettori della sfingosina 1-fosfato (S1PR)**

- Siponimod
- Ozanimod

### **3. Altri meccanismi**

- MD1003,
- Masitinib
- Statine

## 1. TRATTAMENTI CON MECCANISMI DI AZIONE NON COMPLETAMENTE CHIARITI

### LAQUINIMOD

#### FASE DI SVILUPPO DELLA TERAPIA



#### Definizione/meccanismo d'azione

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

#### Azienda produttrice

Teva pharmaceuticals.

#### Modalità di somministrazione

Via orale.

#### Indicazioni terapeutiche (già approvate)

Nessuna.

#### Effetti collaterali

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

#### Trial clinici effettuati

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

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

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

*Dossier disponibile sul sito [WWW.AISM.IT](http://WWW.AISM.IT)*

*Aggiornato al 7 marzo 2019*

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%.

### **Trial clinici in corso**

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.

*Dossier disponibile sul sito [WWW.AISM.IT](http://WWW.AISM.IT)*

*Aggiornato al 7 marzo 2019*

## 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.

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

### SIPONIMOD (BAF312)

#### FASE DI SVILUPPO DELLA TERAPIA



#### Definizione/meccanismo d'azione

Appartiene alla classe dei modulatori dei recettori della sfingosina 1-fosfato (S1PR), agisce sul sistema immunitario tramite i linfociti.

#### Azienda produttrice

Novartis.

#### Modalità di somministrazione

Compresse da assumere una volta al giorno.

#### Effetti collaterali

Dossier disponibile sul sito [WWW.AISM.IT](http://WWW.AISM.IT)

Aggiornato al 7 marzo 2019

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

### **Trial clinici effettuati**

**BOLD (BAF312 on MRI Lesion Given Once Daily)**

Nel 2013 vengono pubblicati i risultati dello studio di fase II denominato BOLD, progettato per valutare il dosaggio migliore di farmaco per ridurre l'attività di malattia, valutata attraverso la risonanza magnetica. Lo studio condotto su 188 persone con SM recidivante-remittente che hanno assunto il farmaco per 3 a 6 mesi. Il siponimod ha ridotto il numero di lesioni cerebrali, visualizzate alla risonanza magnetica fino al 80% e ha ridotto i tassi di ricaduta rispetto al placebo. Nel 2014 sono stati comunicati i risultati dello studio di estensione dello studio BOLD, che hanno sostanzialmente confermato i risultati precedentemente ottenuti. **EXPAND (Exploring the Efficacy and Safety of Siponimod in Patients With Secondary Progressive Multiple Sclerosis)**. Nell'agosto 2016 l'azienda produttrice ha comunicato i primi risultati dello studio di fase III (Expand) sull'efficacia del trattamento orale Siponimod, condotto su 1651 persone con SM secondariamente progressiva. Obiettivo principale dello studio era un miglioramento del tempo di progressione della disabilità confermata a tre mesi, valutata tramite Expanded Disability Status Scale (EDSS), rispetto al placebo. I primi dati preannunciati avrebbero mostrato il raggiungimento di tale obiettivo.

### **OZANIMOD**

#### **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:** Celgene

**Modalità di somministrazione:** compresse da assumere una volta al giorno.

**Effetti collaterali:** più frequentemente segnalati negli studi di fase III sono nasofaringiti, cefalea, maggior rischio infezioni urinarie e vie aeree superiori. Può determinare transitoriamente aumento degli enzimi epatici. Rispetto a fingolimod, non dovrebbe verificarsi l'iniziale abbassamento temporaneo della frequenza cardiaca

*Dossier disponibile sul sito [WWW.AISM.IT](http://WWW.AISM.IT)*

*Aggiornato al 7 marzo 2019*



### **Trial clinici effettuati**

In uno studio di fase II, 258 persone con SM recidivante remittente hanno assunto una delle due dosi di ozanimod o placebo per 24 settimane. L'obiettivo principale dello studio era la riduzione del numero di nuove lesioni attive rilevate alla risonanza magnetica. Ozanimod ha ridotto significativamente il numero di lesioni rispetto al placebo.

### **Sunbeam**

Per questo studio di fase III sono state coinvolte 1346 persone con SM recidivante. I partecipanti hanno assunto una delle due dosi di ozanimod o interferone beta 1a per un anno. Per il gruppo che assumeva 0,5 mg di ozanimod, il tasso di ricadute annuali era 0,24, una riduzione del 31% rispetto a interferone. Per il gruppo che assumeva 1.0 mg di ozanimod, il tasso di ricadute era 0.18, che rappresenta una riduzione del 48% rispetto a interferone. Rispetto all'interferone entrambe i dosaggi di ozanimod hanno anche ridotto il numero di nuove lesioni attive osservate alla risonanza magnetica.

### **Radiance**

Questo studio di fase III ha reclutato 1320 partecipanti con SM recidivante che hanno assunto una delle due dosi di ozanimod o interferone beta 1a per due anni. L'obiettivo principale dello studio era di confrontare i tassi di ricaduta tra ozanimod e interferone beta 1a. Per il gruppo che assumeva 0,5 mg di ozanimod, il tasso di ricadute annuali era 0,22, una riduzione del 21% rispetto a interferone. Per il gruppo che assumeva 1.0 mg di ozanimod, il tasso di ricadute era 0.17, una riduzione del 38% rispetto a interferone. Rispetto all'interferone, entrambe le dosi di ozanimod hanno anche ridotto il numero di nuove lesioni attive osservate alla risonanza magnetica. Entrambe le dosi hanno anche ridotto l'atrofia cerebrale rispetto a interferone.

**Marzo 2019:** l'azienda ha comunicato di aver presentato domanda di autorizzazione alla commercializzazione presso EMA

### **Bibliografia**

*Cohen JA, et al. Safety and efficacy of the selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator ozanimod in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Neurol. 2016;15(4):373-81.*

*Cohen JA, et al. Efficacy and safety of ozanimod in multiple sclerosis: Dose-blinded extension of a randomized phase II study Mult Scler 2018 Jul 25; 1352458518789884*

### 3. ALTRI MECCANISMI

#### MD1003

#### FASE DI SVILUPPO DELLA TERAPIA



#### Definizione/meccanismo d'azione

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

#### Azienda produttrice

MedDay Pharma.

#### Modalità di somministrazione

Orale attraverso capsule.

#### Effetti collaterali

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

#### Trial clinici effettuati

Un piccolo studio pilota condotto su 23 persone con sclerosi multipla primariamente e secondariamente progressiva ha fornito la prova iniziale sull'efficacia e la sicurezza della biotina impiegata ad alti dosaggi. Si è trattato di uno studio condotto in aperto, i partecipanti sono stati trattati con alte dosi di biotina (100-300 mg/die) da 2 a 36 mesi, 21 soggetti sui 23 totali hanno mostrato evidenze di miglioramento della disabilità, da 2 a 8 mesi dopo l'inizio del trattamento.

#### *MS-SPI - MD1003 compared to placebo in primary and secondary progressive MS*

Per questo studio sono state coinvolte 154 persone con SM secondariamente e primariamente progressiva che presentavano sempre maggiori difficoltà dei

Dossier disponibile sul sito [WWW.AISM.IT](http://WWW.AISM.IT)

Aggiornato al 7 marzo 2019

deambulazione (EDSS 4,5-7). I partecipanti hanno assunto MD1003 o placebo per i primi 12 mesi e successivamente tutti i partecipanti hanno preso MD1003 per ulteriori 12 mesi. Le persone che stavano assumendo altri farmaci hanno continuato la loro assunzione, in particolare circa la metà dei partecipanti assumeva fampridina e circa il 40% di ciascun gruppo era in trattamento con un farmaco modificante la malattia.

L'obiettivo principale dello studio era il miglioramento della disabilità dopo 9 mesi di trattamento, visibile anche a 12 mesi; meno del 13% del gruppo MD1003 e nessuno del gruppo placebo ha incontrato questo criterio.

Dopo 24 mesi, 14 dei 91 (15%) dei partecipanti che hanno preso MD1003 per tutta la durata dello studio e 5 di 42 (12%) dei partecipanti che sono passati in un secondo tempo a MD1003 ha avuto una riduzione della disabilità.

#### *MS-ON - MD1003 compared to placebo in chronic visual loss related to optic neuritis in multiple sclerosis*

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

#### **Ricerche future**

SPI2 - MD1003 compared to placebo in primary and secondary progressive MS

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

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.

*Dossier disponibile sul sito [WWW.AISM.IT](http://WWW.AISM.IT)*

*Aggiornato al 7 marzo 2019*

Tourbah A, et al. MD1003 (high-dose biotin) for the treatment of progressive multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Multiple Sclerosis Journal* 2016; 22: 1719-1731.

Full data from pivotal phase IIb/III MS-SPI / MS-ON studies with MD1003 in multiple sclerosis at AAN21 April 2016

## **MASITINIB, AB1010**

### **FASE DI SVILUPPO DELLA TERAPIA**



### **Cosa è il masitinib?**

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

### **Altre autorizzazioni**

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

### **Azienda produttrice**

Ab science

### **Modalità di somministrazione**

Via orale attraverso compressa, due volte al giorno.

*Dossier disponibile sul sito [WWW.AISM.IT](http://WWW.AISM.IT)*

*Aggiornato al 7 marzo 2019*

### **Effetti collaterali**

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

### **Quali sono i principali risultati ottenuti fino ad oggi?**

In un piccolo studio di fase II, 35 persone con sclerosi multipla primariamente e secondariamente progressiva hanno assunto masitinib o placebo per 18 mesi. Dopo 3 mesi di trattamento coloro che prendevano masitinib hanno avuto un miglioramento nel punteggio MSFC, una misura che valuta la capacità camminare, il coordinamento di mano e del braccio, e la funzione cognitiva. Le persone trattate con placebo hanno avuto un peggioramento del punteggio MSFC. Questa differenza tra masitinib e placebo si è mantenuta fino alla fine dello studio a 18 mesi. Anche se i risultati non erano statisticamente significativi, hanno dato motivo di studio di fase III scala più ampia.

### **STUDI IN FASE DI REALIZZAZIONE**

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

### **BIBLIOGRAFIA**

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

### **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.

Dossier disponibile sul sito [WWW.AISM.IT](http://WWW.AISM.IT)

Aggiornato al 7 marzo 2019

**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:**

##### **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 magnetica, mentre alcuni parametri ematochimici, tra cui IL-17, TNF- $\alpha$  e proliferazione linfociti risultavano significativamente diminuiti rispetto al gruppo di controllo.

### **RICERCHE FUTURE**

#### **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*

Dossier disponibile sul sito [WWW.AISM.IT](http://WWW.AISM.IT)

Aggiornato al 7 marzo 2019

*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  $\beta$ -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.

Dossier disponibile sul sito [WWW.AISM.IT](http://WWW.AISM.IT)

Aggiornato al 7 marzo 2019





**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.