PHARMASTAR
il Giornale online sui Farmaci

ECTRIMS 2019

CONGRESS OF THE EUROPEAN COMMITTEE FOR TREATMENT AND RESEARCH IN MULTIPLE SCLEROSIS

Stoccolma, 11-13 settembre 2019

WWW.PHARMASTAR.IT

PDF INTERATTIVO

68 PAGINE
15 INTERVISTE
21 ARTICOLI

Introduzione

In occasione della XXXV edizione del Congresso ECTRIMS (Comitato Europeo per il Trattamento e la Ricerca sulla Sclerosi Multipla), che si è svolto a Stoccolma in Svezia, sono stati presentati importanti risultati provenienti da studi clinici, soprattutto di fase 3, ma anche dalla real life nel lungo periodo su molecole attualmente approvate e in uso e importanti progetti supportati dalle associazioni di pazienti e dalle loro fondazioni.

Diverse molecole hanno mostrato di ridurre il rischio di progressione della disabilità e di rallentare la malattia.

Importanti anche i dati presentati su popolazioni più sensibili come le donne in stato gravidico che oggi possono proseguire il trattamento per tutta o parte della gravidanza, in particolare con alcuni farmaci, in modo da evitare recidive nei 9 mesi e nel post partum e senza effetti collaterali di rilievo.

Le ricerche in ambito sclerosi multipla si sono decisamente ampliate negli ultimi anni considerando che questa malattia cronica del sistema nervoso centrale colpisce in numero maggiore le donne ed esordisce per lo più tra i 20 e i 40 anni, quindi intorno all'età fertile.

Ampio spazio è stato dedicato ai progetti delle associazioni dei pazienti e delle fondazioni che supportano la ricerca scientifica; tali progetti cercano di enfatizzare il ruolo del paziente e grazie ai Patients Reported Outcomes la sua voce acquista importanza anche per le agenzie regolatorie deputate all'approvazione dei farmaci.

Prof.ssa Maria Pia Amato

Sclerosi multipla, le novità dal congresso europeo 2019

GUARDA IL VIDEO

Durante il congresso c'è stato spazio anche per parlare di una malattia che viene spesso confusa con la sclerosi multipla, la neuromielite ottica. Si tratta di un disturbo infiammatorio aggressivo e immuno-mediato del sistema nervoso centrale (NMO) sul quale alcune ricerche hanno portato risultati incoraggianti in termini di trattamento farmacologico.

In questo speciale abbiamo cercato di riassumere le principali novità emerse da ECTRIMS 2019 arricchendo gli articoli di immagini, foto e videointerviste ad esperti del settore.

ECTRIMS 2019 IN NUMBERS
1'316 Posters
215 Faculty Members
9361 Participants
1'893 Abstracts
100 Countries
92 Sessions
50 Exhibitors and Sponsors
10 Hot Topics
26 Educational Sessions
4 Meet The Expert Sessions
17 Scientific Sessions
3 Poster Sessions
2 Nurses' Sessions
2 Plenary Session
3 Young Investigator's Sessions
6 Free Communications

SCLEROSI MULTIPLA, I PROGETTI DI ASSOCIAZIONI E FONDAZIONI

Associazioni di pazienti e Fondazioni nella sclerosi multipla, l'unione delle forze tra medici e pazienti porta sempre buoni frutti

Sclerosi multipla, arrivano i patient reported outcomes per dare voce all'esperienza delle persone

Associazioni di pazienti e Fondazioni nella sclerosi multipla, l'unione delle forze tra medici e pazienti porta sempre buoni frutti

Le associazioni europee e le loro fondazioni, che finanziano la ricerca, occupano un posto rilevante nella sclerosi multipla. Abbiamo approfondito il ruolo dele iniziative portate avanti da due importanti enti a livello europeo e nazionale, la European Charcot Foundation il cui presidente è il prof. **Giancarlo Comi** e l'associazione AISM con la sua fondazione FISM alla cui presidenza vi è il prof. **Mario Alberto Battaglia**.

European Charcot Foundation, ricerca e informazione che raggiunge tutto il mondo

La European Charcot Foundation è la maggiore fondazione di sostegno alla ricerca in ambito di sclerosi multipla a livello mondiale Si occupa di sostegno alla ricerca da quasi 30 anni.

La fondazione è nata all'inizio degli anni 90 raccogliendo i maggiori opinion leaders ed esperti della malattia e si è progressivamente espansa nelle sue attività.

Attualmente sul piano educativo organizza convegni e simposi in tutto il mondo, spingendosi anche verso Medio Oriente, India, Cina, Sud America, Canada.

"Abbiamo due principali obiettivi: creare un tessuto connettivo per chi si occupa di ricerca in tutto il mondo e favorire i contatti e gli aggiornamenti worldwilde" ha dichiarato ai microfoni di Pharmastar il prof. Comi.

Dott. Giampaolo Brichetto

Riabilitazione per le persone con sclerosi multipla, importanza dei dispositivi indossabili

GUARDA IL VIDEO

"Accanto a questo portiamo avanti una serie di iniziative e di attività. In riferimento a queste ultime, le più rilevanti oggi sono le seguenti.

Da una parte abbiamo proposto il principio dell' "MS Care Unit" attraverso il quale stiamo lavorando in tutto il mondo affinché la cura di questa malattia sia affidata a strutture organizzate e competenti in quanto la malattia richiede oggi un approccio molto appropriato" ha aggiunto il prof. Comi.

E' in corso anche una survey a livello internazionale per analizzare i problemi esistenti nei diversi paesi e valutare in collaborazione con MULTI-ACT, un progetto finanziato dalla comunità europea sotto il programma Horizon 2020, con la coordinatrice italiana Paola Zaratin, direttore ricerca scientifica dell'Associazione Italiana SM, quale sia il valore di questa MS Care Unit in qualità di assistenza ma anche di risparmio economico nella gestione dei pazienti

La fondazione ha tra i suoi associati le principali case farmaceutiche coinvolte nella ricerca su questa malattia e anche le associazioni di malati quindi è una specie di tavolo in cui siedono i diversi stakeholders.

"Una seconda iniziativa è stata annunciata proprio a Stoccolma e si chiama PROMS che sta per "Patients Reported Oucomes for MS" ed è un'iniziativa che ha l'obiettivo di porre il paziente al centro della malattia.

Ci sono tutta una serie di outcomes che vedono il paziente protagonista, è fondamentale rendere questi indicatori scientificamente validi. Bisogna da un lato semplificare gli approcci e dall'altro validarli dal punto di vista metodologico" ha sottolineato Comi.

L'iniziativa è stata firmata dal presidente dell'International Federation on Multiple Sclerosis (MIFS), la più grande federazionedi pazienti a livello mondiale sulla sclerosi multipla, da me in qualità di presidente della European Charcot Foundation e dal prof. Mario Battaglia in qualità di presidente della fondazione AISM e agenzie guida per le MISF per questa iniziativa.

"E' un piano triennale di investimenti e lavoro e cercheremo di coinvolgere anche le autorità regolatorie europee ed americane (EMA ed FDA) in modo che questa voce dei pazienti venga inserita tra i principi per l'approvazione dei farmaci" ha precisato Comi.

Una terza importante iniziativa deriva dalla rilevanza che negli ultimi tempi è andata ad assumere l'osservazione che viene dopo l'approvazione di un farmaco attraverso i trial, quindi i cosiddetti studi osservazionali.

Prof.ssa Maria Trojano

Registro europeo sulla sclerosi multipla, qual è l'importanza nel trattamento dei pazienti?

GUARDA IL VIDEO

"Il nostro progetto ha l'obiettivo di creare una struttura di alta competenza e capacità per la gestione di mega dati; si tratta di mettere insieme i dati che arrivano dai grandi registri e che consentono di estrarre le informazioni più importanti" ha evidenziato Comi.

Sempre puntando all'educazione, la ECF ha creato un programma molto ampio di webinar in cui vengono considerati gli aspetti più importanti della ricerca per derivare una sintesi dei più importanti prodotti che sono emersi a livello di grandi convegni scientifici.

"Da quest'anno lanciamo anche un programma di progetti pilota (challenge awards) per riconoscere alcuni progetti da finanziare, progetti di frontiera della ricerca sulla sclerosi multipla" ha concluso Comi.

Associazione italiana sclerosi multipla e la sua fondazione, progetti al supporto dei pazienti

L'AISM, Associazione Italiana Sclerosi Multipla, come riportato sul sito web dedicato, è l'unica organizzazione in Italia che si occupa in modo strutturato e organico di tutti gli aspetti legati alla sclerosi multipla (SM), attraverso una prospettiva d'insieme che abbraccia il tema dei diritti delle persone con SM, i servizi sanitari e socio-sanitari, la promozione, l'indirizzo e il finanziamento della ricerca scientifica.

Nasce nel 1968 per rappresentare i diritti e le speranze delle persone con SM, AISM è da allora il punto di riferimento più autorevole per chi è colpito dalla patologia, ma anche per i familiari, gli operatori sociali e sanitari e tutti coloro impegnati a cambiare la realtà della sclerosi multipla.

Nel 1998 nasce la Fondazione Italiana Sclerosi Multipla (FISM), con fini di ricerca e in particolar modo per individuare terapie e trattamenti efficaci a rallentare il decorso della malattia Come ha precisato Battaglia intervistato da Pharmastar: "Da un lato vi è l'importante ruolo del finanziamento, svolto in Europa solo una piccola parte delle associazioni che finanziano la ricerca. Dall'altro lato vi è la promozione della ricerca stessa portando nei luoghi appropriati la voce della persona con sclerosi multipla quindi di esperti della malattia, di chi la vive ogni giorno e può esprimere direttamente i bisogni e soprattutto le priorità nell'ambito dei bisogni". Questi bisogni e priorità diventano particolarmente importanti quando si incrociano con un aspetto fondamentale e cioè la partecipazione della persona alla ricerca sia portando la sua valutazione sia essendo lui stesso ricercatore.

"Basta pensare al discorso del digital che permette di raccogliere informazioni attraverso diversi indicatori sulla situazione di malattia giornaliera, periodica quindi in tempi ravvicinati rispetto a quanto si può fare nelle visite periodiche, es. ogni 6

mesi. La nostra associazione, AISM, ha pertanto voluto creare il registro di malattia, oltre a finanziarlo" ha spiegato Battaglia.

Tale strumento è visto in maniera del tutto positiva anche dalle autorità regolatorie, pertanto l'EMA ha chiesto di estrarre dai registri di malattia (4-5 europei) dati sulla sicurezza dei nuovi farmaci.

I registri apportano un contributo significativo anche dal punto di vista della persona e hanno dato la possibilità di iniziare diversi progetti di ricerca grazie alla possibilità di mettere insieme i dati di diversi Paesi europei e quindi avere una massa critica importante.

Esempi pratici, per capire l'utilità dei registri, sono le valutazioni sia di ricerca di base che sul monitoraggio della malattia anche sulle popolazioni speciali come donne in gravidanza e bambini.

Anche Battaglia ci ha rilasciato un commento sul progetto (sui cui trovate un articolo dedicato all'interno di questo speciale) del "Patient Reported Outcomes in MS" (PROMS); "Si tratta di un'importante iniziativa voluta in prima linea dalle associazioni insieme al mondo accademico e in un contesto in cui non solo l'EMA ha chiesto di inserire nei registri i migliori indicatori valutati dalle persone (appunto i patients reported outcomes) ma anche l'ente americano, FDA, ha respinto le proposte di nuovi clinical reported outcomes chiedendo i PRO" ha sottolineato Battaglia.

"I PRO assumono una importanza fondamentale nel contesto di una malattia cronica come la sclerosi multipla in cui vi è una varietà di lesioni, sintomi e risposte della persona" ha aggiunto Battaglia.

In questo progetto c'è un approccio multistakeholder che vede coinvolte associazioni di pazienti, clinici, ma anche aziende ed enti regolatori.

AISM e la sua fondazione finanzia anche numerose ricerche in ambito riabilitativo, nel delicato periodo della gravidanza e anche analisi su costi, sintomi e su specifici farmaci.

"Durante ECTRMS 2019 abbiamo anche presentato i primissimi dati, non ancora finali, sulle cellule staminali mesenchimali. Una ricerca grossa, multicentrica, multi-paese che ha visto l'Italia come centro coordinatore con Antonio Uccelli, professore associato di Neurologia, Università di Genova e Direttore scientifico dell'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino e il finanziamento di FISM ed altre fondazioni di associazioni europee. Lo studio, come meglio specificato all'interno di questo speciale, ha mostrato la sicurezza delle cellule staminali mesenchimali ma non ancora l'efficacia che è in fase di valutazioni in sottoanalisi specifiche" ha concluso Battaglia.

Sclerosi multipla, arrivano i patient reported outcomes per dare voce all'esperienza delle persone

Presentata ad ECTRIMS l'iniziativa globale PROMS, per portare la prospettiva delle persone con SM sempre più al centro della ricerca, dello sviluppo di nuove terapie e nella progettazione dei sistemi sanitari.

La European Charcot Foundation insieme alla Federazione Internazionale SM (MSIF) e all'Associazione Italiana Sclerosi Multipla, AISM, hanno presentato oggi ad ECTRIMS – il congresso europeo dedicato alla sclerosi multipla - una nuova iniziativa globale per dare sempre più valore alla prospettiva delle persone nella ricerca e nell'assistenza sanitaria per la SM.

Il progetto si chiama **PROMS** - acronimo di "**Patient Reported Outcomes for MS**" – e AISM avrà il ruolo di "Lead Agency", con il compito di promuovere e coordinare questa iniziativa globale per conto della MSIF.

L'iniziativa globale metterà insieme la comunità internazionale della SM, le persone con sclerosi multipla, operatori sanitari e ricercatori, l'industria e molti altri attori coinvolti, con l'obiettivo di promuovere una scienza che dia sempre più concretezza alla prospettiva del paziente, portando le esperienze delle persone con SM nella ricerca scientifica, nelle sperimentazioni per lo sviluppo di nuove terapie, e nello sviluppo dei sistemi sanitari.

GUARDA IL VIDEO

Cosa sono i Patient Reported Outcomes

I patient reported outcome (PRO) sono strumenti scientifici che riflettono la prospettiva e l'esperienza delle persone con SM in relazione al loro trattamento o condizione di malattia, dando valore e qualità all'informazione che viene dalle persone stesse.

Le persone con SM sono i principali esperti della "loro" malattia: sanno cosa significhi conviverci, misurano l'impatto che i trattamenti hanno sulla loro vita, hanno ben chiaro quali dovrebbero essere gli effetti principali dei farmaci o delle tecni-

che di riabilitazione sulla loro qualità di vita. Affinché la loro voce su questi temi assuma un peso nei processi scientifici e di politica sanitaria, e che possa essere condivisa da tutti gli attori nei diversi settori, deve essere scientificamente qualificata (Science of patients input).

L'iniziativa PROMS garantirà una partecipazione informata e di qualità delle persone con SM ai processi decisionali di ricerca e assistenza sanitaria in merito ai loro trattamenti e prestazioni, concentrandosi sugli argomenti che più interessano alle persone stesse, come la gestione dei sintomi e altri aspetti della vita quotidiana con la sclerosi multipla.

Un'agenda strategica di ricerca e una 'road map' condivisa tra tutte le parti interessate sono dunque la strada giusta per sviluppare appieno le potenzialità dei PRO, per consentire la loro adozione nella pratica clinica e nei processi decisionali degli enti regolatori.

L'iniziativa PROMS, lanciata oggi, adotterà un approccio globale per affrontare questa sfida. Promuoverà una serie di PRO standardizzati da utilizzare nello sviluppo di terapie e nell'assistenza sanitaria, e promuoverà la ricerca per sviluppare nuovi PRO per soddisfare le esigenze di tutte le parti interessate.

Coinvolgere le persone con sclerosi multipla nella governance è cruciale per raggiungere la missione dell'iniziativa, così come misurare l'impatto dell'iniziativa stessa rispetto a ciò che conta di più per le persone con SM.

Il professor **Giancarlo Comi**, presidente dell'European Charcot Foundation, ha dichiarato: "Questa iniziativa globale mira a dare valore alla "voce del paziente" con un approccio multi-stakeholder. Abbiamo bisogno di PRO condivisi e validati da utilizzare sia nella medicina sperimentale che nelle cure cliniche".

Peer Baneke, CEO della MSIF, ha dichiarato: "Questa entusiasmante iniziativa trasformerà il futuro della ricerca e della clinica. Offre al movimento globale MSIF un'opportunità unica per garantire che la voce delle persone che vivono con la SM in tutto il mondo siano in prima linea nella ricerca, negli studi e nella progettazione sanitaria della SM".

Il professor **Mario Alberto Battaglia**, Presidente FISM (Fondazione Italiana Sclerosi Multipla) ha dichiarato: "Il movimento globale SM svolgerà un ruolo fondamentale per implementare un modello per il coinvolgimento sistematico delle persone con SM nella ricerca e nell'assistenza sanitaria. L'esperienza internazionale nell'applicazione di modelli di iniziative multi-stakeholder, sui PRO, nella ricerca e nell'assistenza sanitaria per la SM, ha portato AISM e la sua Fondazione ad essere agenzia leader dell'iniziativa PROMS".

SCLEROSI MULTIPLA, REAL LIFE NEL LUNGO PERIODO

Sclerosi multipla, cladribina efficace anche nella real life e nel lungo periodo

Sclerosi multipla, per dimetilfumarato conferma dei benefici nell'arco di 10 anni

Sclerosi multipla: ocrelizumab riduce la progressione della disabilità. Conferme a 6 anni

SM pediatrica, confronto di efficacia tra i più recenti DMT e i farmaci iniettabili

Sclerosi multipla, cladribina efficace anche nella real life e nel lungo periodo

Tre pazienti su quattro che hanno ricevuto **cladribina** in compresse non sono andati incontro a progressione della disabilità nei cinque anni successivi alla terapia. Inoltre, il follow up fino a 10 anni non ha evidenziato alcuna novità sul profilo di sicurezza.

Questi dati che derivano dall'analisi post hoc degli studi CLARITY e CLARITY Extension. Tali dati mostrato sono stati annunciati oggi durante la 35^ edizione del **congresso ECTRIMS** (European Committee for Treatment and Research In Multiple Sclerosis) in corso a Stoccolma.

Cladribina compresse è una terapia orale con breve ciclo di trattamento che agisce in modo selettivo e transitorio sui linfociti, ritenuti parte integrante del processo patologico della sclerosi multipla recidivante (SMR). E' oggi approvata in 69 Paesi, inclusi Canada, Australia e Stati Uniti.

I risultati di un'analisi post hoc, che ha valutato la stabilità della malattia a cinque anni, hanno dimostrato un'efficacia prolungata di Cladribina compresse sulla progressione della disabilità, come misurato in base alla scala EDSS (Expanded Disability Status Scale).

Secondo i risultati dello studio, il 75% dei pazienti ha mostrato un livello di disabilità migliore o stabile a cinque anni dal trattamento. L'analisi esplorativa si è basata su pazienti trattati con Cladribina compresse nello studio CLARITY e successivamente con placebo nello studio CLARITY Extension, con almeno una misurazione EDSS post-basale.

Prof. Francesco Patti

Cladribina, efficacia e sicurezza a lungo termine dalla real life italiana

GUARDA IL VIDEO

I dati real world di follow-up presentati fanno riferimento a un'analisi retrospettiva (P617) di dati provenienti dal **Registro Italiano di Sclerosi Multipla** (SM), costituito da pazienti con sindrome clinicamente isolata o con forme recidivanti di SM cui è stato somministrato almeno un ciclo di Cladribina compresse nel programma di sperimentazione clinica originale.

"Lo studio CLARINET-MS, retrospettico, non interventistico, osservazionale, esploratorio è stato possibile grazie all'attività del Registro Italiano Sclerosi Multipla. Abbiamo considerato pazienti che sono entrati a far parte degli studi CLARITY, CLARITY EXTENSION, ONWARD e ORACLE e abbiamo avuto la possibilità di seguire questi pazienti per almeno 5 anni. Ci sono

pazienti che sono arrivati a quasi 12 anni di follow up visto che CLARITY è iniziato nel 2005" ha dichiarato, ai microfoni di PharmaStar, **Francesco Patti**, Professore Associato di Neurologia dell'Università di Catania e Responsabile del Centro della sclerosi multipla del Policlinico G. Rodolico di Catania.

"In un arco temporale di 5 anni dopo l'ultimo corso di cladribina ben il 28% dei pazienti non ha assunto nessun tipo di terapia" ha aggiunto Patti.

A cinque anni dalla ricezione dell'ultima dose di cladribina compresse, quasi i due terzi dei pazienti (64%) non presentavano progressione della disabilità e oltre la metà dei pazienti (57%) era libero da ricadute.

"Questi dati rivelano come cladribina compresse continui a mostrare un'efficacia sostenuta nella maggior parte dei pazienti a cinque anni dall'inizio del trattamento e che questi risultati sono coerenti con i dati di real world che stiamo osservando", ha affermato il Prof. Gavin Giovannoni, sperimentatore principale negli studi CLARITY, e Direttore di Neurologia presso la Barts e The London School of Medicine and Dentistry. "Come neurologo, avere questi dati è molto importante, poiché dimostrano come i risultati del programma di sviluppo clinico di Cladribina compresse siano confermati nella pratica clinica".

Inoltre, i risultati finali (P1390) del registro di sicurezza PREMIERE hanno consentito una caratterizzazione completa del profilo di sicurezza a lungo termine di cladribina compresse non riscontrando novità sul profilo di sicurezza. Anche i dati post-marketing relative ai primi 8.419 pazienti trattati con cladribina compresse in tutto il mondo sono stati coerenti con il profilo di sicurezza osservato nel programma di sviluppo clinico di cladribina compresse, senza aumento dell'incidenza di effetti collaterali rispetto ai risultati del programma clinico iniziale.

Prof. Antonio Uccelli

Sclerosi multipla, importanza del monitoraggio immunologico delle terapie

GUARDA IL VIDEO

In conclusione, come ha sottolineato Patti: "La cladribina è un farmaco che ha dimostrato anche nella real life che può agire a lungo termine, mostrando come partire da subito con un farmaco più efficace e sicuro consente di non utilizzare ulteriori farmaci nel tempo. Questo studio va a favore della strategia dell'induzione e conferma il concetto che prima si agisce e meglio è".

Bibliografia

The CLARITY Study: Efficacy Outcomes Among Patients Who Received Disease-Modifying Therapies Prior to Treatment with Cladribine Tablets P. Vermersch (Lille, FR)

Risk reduction of EDSS progression in patients with relapsing multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: post-hoc analysis including patients who went on to receive rescue therapy A.A. Miravalle (Fort Collins, US)

Long-term effectiveness in patients previously enrolled in the Cladribine Tablets pivotal trials: a Real-World Evidence analysis using data from the Italian Multiple Sclerosis Registry (CLARINET-MS)

F. Patti (Catania, IT)

Sclerosi multipla, per dimetilfumarato conferma dei benefici nell'arco di 10 anni

Al 35 Congresso del Comitato Europeo per il Trattamento e la Ricerca nella Sclerosi Multipla (ECTRIMS) sono stati presentati nuovi dati a conferma dei benefici a lungo termine del trattamento con dimetilfumarato in un periodo di 10 anni.

"I nuovi dati confermano il ruolo del dimetilfumarato come valida opzione terapeutica nel lungo termine per la sclerosi multipla recidivante, con molti pazienti partecipanti allo studio che non hanno subito recidive né progressioni della loro disabilità nell'arco di 10 anni," ha dichiarato Alfred Sandrock, Jr., M.D., Ph.D., Executive Vice President e Chief Medical Officer di Biogen. "Questi risultati ci rendono orgogliosi dei successi ottenuti con il dimetilfumarato nel corso degli anni, ma ci motivano anche nella ricerca di altre possibilità terapeutiche per tutti coloro che convivono con la sclerosi multipla".

I nuovi risultati dello studio di estensione di fase III ENDORSE, ancora in corso, forniscono un'ulteriore conferma dell'efficacia e della sicurezza a lungo termine del trattamento continuato con il dimetilfumarato per più di un decennio.

Nell'analisi, che ha incluso 192 partecipanti con almeno 10 anni di follow-up, il dimetilfumarato è stato associato a una bassa incidenza di recidive della sclerosi multipla e della progressione della disabilità nel tempo.

I risultati mostrano che circa la metà (51%) dei pazienti non ha subito recidive per l'intera durata dello studio. In aggiunta, il 64 % dei pazienti non ha subito una progressione della disabilità confermata durante il periodo di studio, e in generale i pazienti sono riusciti a mantenere la capacità di deambulazione senza impedimenti significativi (79%). Il profilo di sicurezza ben caratterizzato del dimetilfumarato è rimasto costante nell'arco di 10 anni, senza un aumento della frequenza di infezioni gravi.

Al congresso vengono presentati anche i risultati di una meta-analisi delle evidenze real-world, condotta per confrontare l'efficacia del dimetilfumarato rispetto ad altre terapie modificanti la malattia per la SM recidivante. La meta-analisi ha messo a confronto i dati di 18 database realizzati a partire da studi real-world su ampia scala, con il risultato che il dimetilfumarato ha dimostrato di essere significativamente più efficace delle altre terapie disponibili nel ridurre il tasso di recidiva annualizzato e nel ritardare il tempo alla prima recidiva. Questi risultati sono in linea con i dati comparativi sull'efficacia già disponibili e confermano la forte efficacia del dimetilfumarato in confronto alle altre opzioni terapeutiche attraverso più set di dati.

Bibliografia

Overall Safety and Efficacy Through 10 Years of Treatment with Delayed-release Dimethyl Fumarate in Patients with Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (P1397; Sessione Poster 3, venerdì 13 settembre, 12:15-14:15 CEST)

Comparative Effectiveness of Delayed-release Dimethyl Fumarate vs. Other Disease-modifying Therapies in Patients with Multiple Sclerosis: A Network Meta-analysis of Real-world Evidence (P1394; Sessione Poster 3, venerdì 13 settembre, 12:15-14:15 CEST)

Sclerosi multipla: ocrelizumab riduce la progressione della disabilità. Conferme a 6 anni

I dati a lungo termine sugli studi di estensione in aperto di fase III di OPERA I, OPERA II e ORATORIO dimostrano che le persone con SM trattate con ocrelizumab in modo continuativo per sei anni o più hanno avuto un ridotto rischio di progressione della disabilità nella SM recidivante (SMR) e nella SM primariamente progressiva (SMPP). I risultati sono stati presentati al XXXV Congresso ECTRIMS (Comitato Europeo per il Trattamento e la Ricerca sulla Sclerosi Multipla) in corso in questi giorni a Stoccolma, in Svezia.

Questi risultati suggeriscono che il trattamento precoce con ocrelizumab riduce significativamente il rischio di progressione della disabilità e questo effetto è mantenuto nel tempo. Inoltre, sono stati annunciati i nuovi dati sulla sicurezza aggiornati a gennaio 2019 riguardanti 4.611 persone con SMR e SMPP e 14.329 anni-persona di esposizione a ocrelizumab, riguardanti tutti gli studi clinici in cui viene utilizzato; tali dati si mantengono coerenti con il profilo beneficio-rischio favorevole del farmaco.

Nel periodo di Open Label Extension (OLE) di OPERA, la percentuale di persone con SMR con progressione della disabilità confermata (CDP) a 24 settimane è stata inferiore in quelli trattati con ocrelizumab in modo continuativo (per un periodo complessivo di sei anni) rispetto a quelli passati a ocrelizumab dopo due anni di trattamento con interferone beta-1a nel periodo in doppio cieco (per un totale di quattro anni con ocrelizumab) (19% vs. 24%; $p<0,05$).

Nel periodo OLE di ORATORIO, la percentuale di persone con SMPP con CDP a 24 settimane è stata inferiore in quelli trattati con ocrelizumab in modo continuativo per oltre sei anni e mezzo rispetto a quelli passati a ocrelizumab da placebo dopo il periodo in doppio cieco (52% vs. 65%; $p=0,002$). La progressione della disabilità degli arti superiori, misurata con il test dei nove pioli (9-HPT), si è ridotta significativamente nelle persone trattate in modo continuativo con ocrelizumab rispetto a quelli passati dal placebo (31% vs. 43%; $p=0,004$). I dati hanno anche dimostrato che la terapia precoce con ocrelizumab ha determinato una riduzione del 42% del rischio di dover ricorrere alla sedia a rotelle nelle persone con SMPP (scala di invalidità espansa EDSS≥7) in 6,5 anni rispetto alle persone che hanno iniziato il trattamento con ocrelizumab dopo il periodo in doppio cieco ($p=0,0112$).

Sono stati anche presentati i dati dello studio in aperto di fase IIIb CASTING, che valuta ocrelizumab nelle persone con SMRR che hanno avuto una risposta subottimale ad almeno sei mesi di trattamento con una o due altre terapie modificanti la malattia (DMT). Un'analisi ad interim dimostra che l'87% delle persone che sono passate a ocrelizumab non ha avuto evidenze di attività di malattia (NEDA) dopo 48 settimane di trattamento.

Una nuova analisi separata dello stesso studio dimostra che le persone con SM che sono passate da un'altra DMT a ocrelizumab hanno riferito maggiore soddisfazione con ocrelizumab dopo un anno di trattamento. Le persone hanno dimostrato soddisfazione generale e, in particolare, riguardo all'efficacia e agli effetti collaterali, come riferito nel questionario sulla soddisfazione del trattamento vII (TSQM vII).

Inoltre, i risultati di due studi di fase IIIb, il sottostudio CHORDS sulla SMRR e lo studio SaROD sulla SMPP e sulla SMR, dimostrano che le persone in terapia con ocrelizumab con un tempo di infusione ridotto non hanno avuto un rischio maggiore di reazioni avverse serie, gravi o pericolose per la vita. L'attuale tempo di infusione è di circa 3,5 ore e la maggior parte delle persone in questi studi ha completato le infusioni entro 2,5 ore. La frequenza delle somministrazioni è molto importante per le persone con SM e per il personale sanitario che li assiste e la frequenza di infusione di ocrelizumab una volta ogni sei mesi può migliorare l'esperienza generale con la terapia.

Oltre ai risultati complessivi sulla sicurezza, che si sono dimostrati coerenti con quanto osservato in precedenza, anche i nuovi dati su 267 gravidanze nelle donne con SM provenienti dagli studi clinici di ocrelizumab e dall'utilizzo nella pratica clinica sono in linea con le precedenti osservazioni; i casi revisionati fino a oggi non suggeriscono un aumento del rischio di esiti avversi della gravidanza in caso di esposizione accidentale al farmaco entro un anno dal concepimento o durante la gravidanza.

Ocrelizumab è la prima e unica terapia approvata sia per la SMR (compresa la SM recidivante-remittente (SMRR) e la SM secondariamente progressiva in forma attiva o recidivante, oltre alla sindrome clinicamente isolata negli Stati Uniti) che per la SMPP.

SM pediatrica, confronto di efficacia tra i più recenti DMT e i farmaci iniettabili

I pazienti con sclerosi multipla (SM) pediatrica trattati con nuovi farmaci hanno avuto meno ricadute, meno lesioni T2 nuove o allargate e un rischio inferiore di sviluppare lesioni captanti gadolinio durante il follow-up rispetto ai trattamenti iniettabili standard, secondo un ampio studio multicentrico presentato a Stoccolma durante il Congresso ECTRIMS 2019.

I partecipanti che hanno iniziato una delle più recenti terapie modificanti la malattia (DMT), per esempio, hanno sperimentato un tasso di recidiva significativamente più basso rispetto ad altri che avevano iniziato con una terapia iniettabile, con un rapporto di tasso di 0,45 in un'analisi aggiustata per i punteggi di propensione.

«Abbiamo scoperto che il trattamento iniziale con nuovi DMT – come dimetilfumarato, fingolimod, natalizumab e rituximab - ha portato a un migliore controllo delle recidive e dell'attività della malattia RM rispetto agli iniettabili - glatiramer acetato e interferone-beta - nei bambini con SM» ha riferito l'autore principale, **Kristen Krysko**, del Dipartimento di Neurologia presso l'Università della California di San Francisco.

La prima terapia da somministrare, una scelta difficile

«Questo suggerisce che questi nuovi trattamenti dovrebbero essere usati precocemente in corso di malattia nella SM pediatrica» ha aggiunto «sebbene siano necessari dati di sicurezza a lungo termine per comprendere la sicurezza di questo approccio nei bambini».

La strategia convenzionale per trattare la SM in questa fascia di età è iniziare con agenti iniettabili e poi intensificare la terapia per affrontare l'evoluzione della malattia. «Altri, tuttavia, hanno promosso l'uso di una terapia altamente efficace nelle prime fasi della SM pediatrica» ha affermato Krysko.

«I dati non sono realmente disponibili riguardo alla terapia da utilizzare per prima» ha aggiunto. Tali informazioni sono fondamentali perché «la SM pediatrica ha il potenziale di dare invalidità a lungo termine» ha aggiunto.

Studio osservazionale di coorte in 12 centri USA

Per confrontare l'efficacia relativa dei diversi tipi di DMT, Krysko e colleghi hanno condotto uno studio di coorte osservazionale presso 12 centri pediatrici regionali di SM negli Stati Uniti. Hanno confrontato i risultati tra 197 partecipanti che assumevano un nuovo DMT come terapia iniziale con altri 544 che ricevevano un farmaco iniettabile.

Il tasso di recidiva era l'outcome primario. Il tasso di recidiva aggiustato per il punteggio di propensione era 0,2 nel gruppo dei più nuovi DMT rispetto a 0,5 tra i partecipanti nel gruppo iniettabili. Inoltre, il numero necessario per trattare (number needed to treat) con DMT più recenti per prevenire la ricaduta era 3,70 pazienti.

Gli outcome secondari includevano i reperti di imaging. Per esempio, lo sviluppo di lesioni iperintense T2 nuove o allargate ha favorito anche il gruppo dei DMT più recenti (hazard ratio [HR], 0,52; intervallo di confidenza al 95% [CI], 0,37 - 0,73).

Inoltre, il tempo mediano per lo sviluppo di una nuova lesione è stato di 2,79 anni nel nuovo gruppo DMT contro 0,42 anni nel gruppo iniettabile. I DMT più recenti erano anche associati a un minor rischio di sviluppare lesioni captanti gadolinio rispetto agli agenti iniettabili (HR aggiustata, 0,38; IC al 95%, 0,23 - 0,62).

Il tempo mediano per i partecipanti a sviluppare una nuova lesione captante il gadolinio non era ancora stato raggiunto nel gruppo dei nuovi DMT, ma era 2,25 anni tra i partecipanti che ricevevano un iniettabile.

«Il trattamento iniziale della SM pediatrica della sindrome clinicamente isolata con DMT più recenti ha portato a un migliore controllo dell'attività della malattia rispetto agli iniettabili» ha detto Krysko. I ricercatori hanno calcolato i punteggi di propensione usando la regressione logistica per predire l'uso di DMT più recenti, includendo fattori confondenti pre-identificati.

Tali fattori confondenti includevano genere, etnia, centro, età all'esordio e primo DMT, caratteristiche del primo evento, altezza, peso, diagnosi, numero di recidive nei 6 mesi precedenti, nuove lesioni iperintense T2 o captanti gadolinio nei 6 mesi precedenti ed EDSS basale.

I punti di forza dello studio includono un'ampia coorte di bambini, la raccolta di dati prospettici e metodi statistici "robusti", ha aggiunto Krysko. L'incapacità di separare le DMT dei singoli individui era invece una limitazione, così come la mancanza di dati relativi all'adesione alle terapie.

Bibliografia:

35th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) 2019: Abstract #249. Presented September 12, 2019.

NOVITÀ DALLA RICERCA

Evobrutinib nella sclerosi multipla recidivante, avviato il programma registrativo di fase III

In via di approvazione ozanimod, opzione di prima linea per i pazienti con sclerosi multipla recidivante

Sclerosi multipla, ofatumumab dimezza le ricadute e conferma sua efficacia in due studi di fase III

Sclerosi multipla, ponesimod vince la sfida testa a testa con teriflunomide

SM progressiva, positivi dati di sicurezza ed efficacia da immunoterapia cellulare ATA188 in fase 1

Cellule staminali mesenchimali, sicure nella sclerosi multipla ma non spengono l'infiammazione

SM recidivante: ublituximab, mAb anti-CD20, resta sicuro e ben tollerato a lungo termine

Evobrutinib nella sclerosi multipla recidivante, avviato il programma registrativo di fase III

E' stato annunciato durante il 35° congresso ECTRIMS l'avvio di due studi registrativi di fase III (EVOLUTION RMS 1 e 2) sull'efficacia e sulla sicurezza di evobrutinib, inibitore orale altamente selettivo della Bruton-tirosin-chinasi (BTK) in pazienti adulti con Sclerosi Multipla Recidivante (SMR).

Evobrutinib (M2951) è in fase di sviluppo per studiare il suo potenziale come trattamento per la sclerosi multipla (SM), l'artrite reumatoide (AR) e il lupus eritematoso sistemico (LES).

È un inibitore orale altamente selettivo della tirosina chinasi di Bruton (BTK) che è importante nello sviluppo e nel funzionamento di varie cellule immunitarie tra cui linfociti B e macrofagi.

Evobrutinib è progettato per inibire le risposte primarie delle cellule B come proliferazione e rilascio di anticorpi e citochine, senza influenzare direttamente le cellule T. Si ritiene che l'inibizione della BTK sopprima le cellule produttrici di autoanticorpi, azione che la ricerca preclinica suggerisce potrebbe essere terapeuticamente utile in alcune malattie autoimmuni.

Il programma globale di sviluppo clinico di Fase III che valuta evobrutinib nella SM comprende due studi registrativi, EVOLUTION RMS 1 e 2. Evobrutinib è attualmente oggetto di indagine clinica e non è approvato in nessuna parte del mondo.

"Evobrutinib rappresenta una potenziale innovazione per le persone che convivono con la SM, poiché può offrire un nuovo duplice meccanismo d'azione pensato per avere un impatto sulle cellule mieloidi, oltre che sulle cellule B, così da affrontare la patobiologia della SM in una maniera fondamentalmente nuova", ha dichiarato Luciano Rossetti, Head of Global Research & Development per il business Biopharma di Merck.

Dott. Fernando Dangond

Sclerosi multipla, novità dalla ricerca clinica per colpire la malattia su più fronti

GUARDA IL VIDEO

"Il passaggio di questa molecola in Fase III è un passo importante, per noi e per la comunità della SM, perché costituisce l'opportunità di fare un ulteriore passo avanti nella valutazione del rapporto rischio-beneficio nei pazienti con SM recidivante".

L'avvio degli studi di fase III è legato ai risultati dello studio clinico di fase II, che ha raggiunto il suo endpoint primario nel corso di 24 settimane di trattamento, in cui il numero totale delle lesioni T1 captanti gadolinio si è ridotto nel braccio con evobrutinib rispetto a quello con placebo.

La riduzione delle lesioni T1 captanti gadolinio è stata osservata a 12 settimane, momento in cui erano disponibili i primi dati di RMI, e si è mantenuta nelle 48 settimane con evobrutinib 75 mg QD e 75 mg BID. Ulteriori dati mostrano che l'effetto sulla riduzione delle ricadute osservato alla settimana 24 è stato mantenuto nel corso delle 48 settimane.

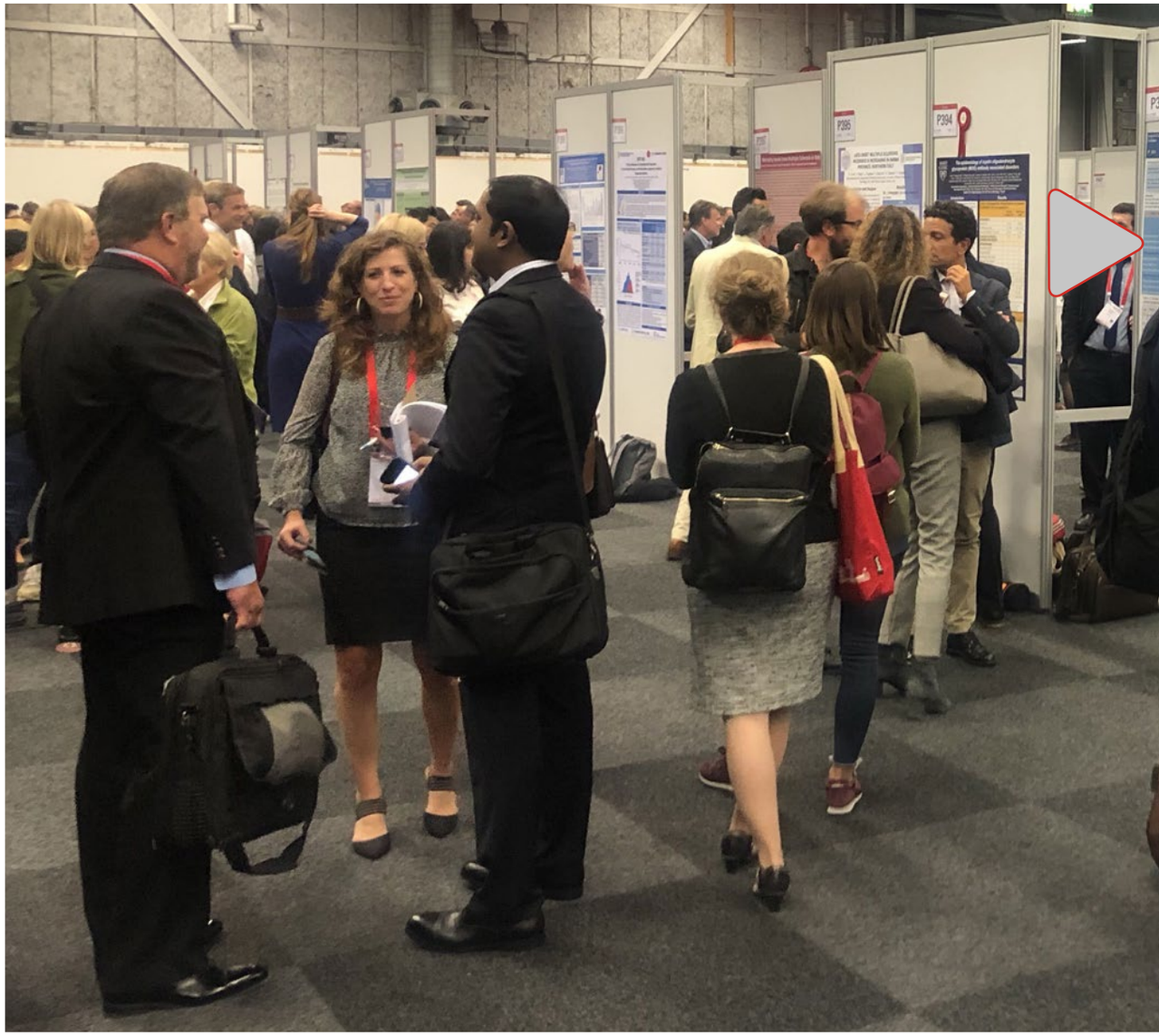
Nello studio di Fase II, i più comuni eventi avversi di qualsiasi grado osservati in associazione a evobrutinib includevano rinofaringite e aumenti dei livelli di alanina aminotransferasi (ALT), aspartato aminotransferasi (AST) e lipasi. Tutti gli eventi hanno avuto inizio entro le 24 settimane dall'avvio del trattamento e sono regrediti con l'interruzione del trattamento senza conseguenze cliniche entro il periodo di sicurezza di 52 settimane. Nel corso dello studio, l'85% dei pazienti (227 su 267) ha completato le 52 settimane di trattamento.

EVOLUTION RMS 1 e 2 sono due studi multicentrici, randomizzati, a gruppi paralleli, in doppio cieco, controllati con trattamento attivo, che confrontano evobrutinib somministrato due volte al giorno con interferone beta-1a somministrato per via intramuscolare una volta alla settimana.

L'endpoint primario di entrambi gli studi è il tasso di ricaduta annualizzato alla settimana 96. Gli endpoint secondari includono il tempo di prima insorgenza della progressione di disabilità in base alla scala EDSS (Expanded Disability Status Scale) a 12 e 24 settimane, e il numero totale di lesioni T1 captanti gadolinio e di nuove o ingrandite lesioni T2 valutate mediante risonanza magnetica per immagini.

"Anche con le terapie più efficaci per la SM recidivante, oltre il 50% dei pazienti manifesta attività di malattia clinica o subclinica; sussiste quindi la necessità di nuove terapie orali che affrontino diversamente la patobiologia della SM", ha osservato il Dottor Xavier Montalban, Professore di Medicina, Direttore del Dipartimento di Neurologia presso l'Università di Toronto, Direttore del Centro SM presso il St. Michael's Hospital, Canada, Presidente e Direttore del Dipartimento di Neurologia-Neuroimmunologia e Unità di Neuroriabilitazione, Centro di Sclerosi Multipla della Catalogna (Cemcat), Ospedale universitario di Vall d'Hebron, Barcellona, Spagna e sperimentatore principale nello studio EVOLUTION RMS 2. "Non vediamo l'ora di vedere i risultati di questo programma clinico dopo i promettenti risultati della Fase II."

Il reclutamento per lo studio è attualmente in corso con l'obiettivo di arruolare 1.900 pazienti entro giugno 2023.



In via di approvazione ozanimod, opzione di prima linea per i pazienti con sclerosi multipla recidivante

Il farmaco orale ozanimod , se approvato, potrebbe essere un'opzione di trattamento di prima linea per via orale per le persone con sclerosi multipla (SM) recidivante (SM), con il vantaggio di determinare effetti collaterali relativamente minori. È quanto emerge dalla presentazione di nuovi dati provenienti dai trial RADIANCE, SUNBEAM e DAYBREAK presentati a Stoccolma, nel corso dell'ECTRIMS 2019.

Il confronto con l'interferone beta-1a

Recenti risultati degli studi di fase 3 RADIANCE (1) e SUNBEAM (2), entrambi pubblicati anche su "Lancet Neurology", hanno dimostrato che ozanimod - ora in fase di revisione per l'approvazione - è significativamente più efficace rispetto all'interferone beta-1a, trattamento di prima linea iniettabile consolidato per la SM.

Entrambi gli studi hanno evidenziato che le persone con forme recidivanti di SM trattate con capsule di ozanimod (da 1,0 o 0,5 mg, somministrate una volta al giorno) hanno sperimentato una riduzione della progressione della disabilità, un minor numero di recidive della SM e una diminuzione del numero di lesioni cerebrali attive rispetto a quelle trattate con l'interferone beta-1a. È importante sottolineare che entrambe le dosi di ozanimod sono state ben tollerate.

Uno dei principali ricercatori di questi studi, **Jeffrey Cohen**, neurologo presso il Mellen Center for MS della Cleveland Clinic , ha spiegato che ozanimod è un modulatore del recettore sfingosina-1 fosfato (S1PR) orale, appartenente alla stessa classe di composti quali fingolimod e siponimod, due trattamenti orali per la SM già approvati.

Modulazione selettiva di sottotipi dei recettori della sfingosina-1 fosfato

I recettori S1P sono un tipo di proteina presente sulla superficie dei linfociti (cellule immunitarie come le cellule T e B), necessaria per consentire ai linfociti di uscire dai linfonodi ed entrare nel sangue circolante. Ozanimod blocca selettivamente i sottotipi 1 e 5 di questi recettori, trattenendo i linfociti nei linfonodi e impedendo loro di raggiungere il cervello e il midollo spinale. Ciò dovrebbe ridurre il numero di linfociti nel sistema nervoso centrale, riducendo l'infiammazione e il danno alle cellule nervose.

Fingolimod è stato il primo modulatore del recettore S1P approvato per il trattamento della SM recidivante-remittente (RRSM), ma un certo numero di effetti collaterali sono associati al suo uso, tra cui un rallentamento della frequenza cardiaca e un maggior rischio di infezioni, vale a dire la leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML, condizione causata da un'infezione virale).

Questi effetti collaterali sono, in parte, attribuiti alla mancanza di specificità dell'agente. Oltre a S1P1, il fingolimod blocca altri tipi di recettori importanti per il funzionamento di diversi tessuti, incluso il cuore. Pertanto, l'interesse si è rivolto ad agenti più selettivi che colpiscono specificamente il recettore S1P1, incluso siponimod recentemente approvato. Altri trattamenti sperimentali in fase di sviluppo includono ponesimod, ceralifimod, amiselimod e ozanimod.

«Ozanimod è simile a fingolimod e anche a siponimod» ha detto Cohen. «Quindi l'aspettativa era che, come il fingolimod, sarebbe stato efficace nelle recidive della SM.»

«Ma poiché è un po' più selettivo per i recettori con cui interagisce, ciò ridurrebbe alcuni dei problemi di sicurezza che sono stati visti con fingolimod» ha detto. «E in effetti, gli studi RADIANCE e SUNBEAM di fase 3 lo hanno supportato».

Fingolimod viene utilizzato «come agente di prima linea, in particolare negli Stati Uniti» ha aggiunto Cohen, «quindi ci aspetteremmo che anche ozanimod abbia questa indicazione».

Favorevole profilo di sicurezza

Facendo riferimento ai risultati dei trial RADIANCE e SUNBEAM, Cohen ha anche sottolineato il favorevole profilo di sicurezza di ozanimod. «I principali effetti collaterali che stiamo vedendo sono faringite nasale molto lieve, mal di testa, effetti collaterali di questo tipo» ha detto. «La selettività del recettore e anche il regime di titolazione all'inizio della terapia evitano in gran parte gli effetti collaterali cardiaci, che sono la grande preoccupazione con altri modulatori S1P, quindi riteniamo che ciò sia un grande vantaggio».

Ozanimod viene somministrato in regime di titolazione per ridurre al minimo i potenziali effetti collaterali (come una

frequenza cardiaca rallentata) all'inizio del trattamento. La titolazione si riferisce all'inizio con una dose più bassa che aumenta gradualmente fino a raggiungere la dose completa. In questo modo, e diversamente da fingolimod, con ozanimod si può evitare un periodo di osservazione o monitoraggio dopo la prima dose, tranne in casi molto speciali.

«Inoltre, uno degli altri problemi con alcuni degli altri inibitori dell'S1P sono gli effetti collaterali del fegato, e quelli sono stati anche ampiamente evitati nel caso di ozanimod» ha detto Cohen. «Penso che entrambi siano vantaggi molto importanti».

Il vantaggio della somministrazione per via orale

Un altro pregio è il fatto che si tratta di una terapia orale, con una somministrazione al giorno. Questo è «un grande vantaggio» ha osservato il neurologo «in quanto i pazienti tendono a preferire le pillole rispetto alle iniezioni».

Inoltre, ozanimod ha una breve emivita nel corpo, consentendo un rapido recupero dei linfociti dopo l'interruzione del trattamento. L'elevato volume di distribuzione e l'assorbimento ritardato comportano anche una bassa esposizione sistemica, il che significa una bassa disponibilità nel flusso sanguigno, che riduce i potenziali effetti di prima dose sulla frequenza cardiaca.

Analisi di efficacia in relazione al volume talamico basale

All'ECTRIMS 2019 è stata presentata anche un'analisi esplorativa post hoc delle misure del volume talamico (TV) dal trial RADIANCE (3). Gli autori dello studio hanno rilevato che l'intero volume del cervello è una misura nota della progressione della malattia nella recidiva della SM ma che «l''evidenza della relazione tra il volume talamico e l'attività della malattia in studi prospettici e multicentrici è scarsa».

Il TV è stato studiato per anni come predittivo di velocità cognitiva; un articolo del 2001 di Van Der Werf e altri ha discusso di come una riduzione del TV «era evidente prima dell'inizio della perdita di volume totale del cervello». Ozanimod negli studi SUNBEAM e RADIANCE è stato studiato in 2 dosi, 0,5 mg e 1,0 mg. Il trial RADIANCE, in 2 parti, è stato condotto per valutare la sicurezza e l'efficacia di ozanimod rispetto al placebo.

Nella prima parte, 258 pazienti sono stati assegnati in modo randomizzato ad assumere 0,5 mg o 1,0 mg del farmaco in studio o placebo una volta al giorno per 24 settimane.

I pazienti che assumevano ozanimod presentavano un numero inferiore di lesioni cerebrali dopo la settimana 12, misurate mediante RM, nonché un minor numero di recidive. Durante la seconda fase in aperto, 249 pazienti hanno continuato lo studio per 96 settimane.

Tutti quelli a cui è stato somministrato ozanimod nella prima fase sono rimasti sulla loro dose attuale, mentre quelli che avevano assunto placebo sono stati assegnati in modo casuale a 0,5 mg o 1,0 mg del farmaco. Entrambi i gruppi erano liberi da attività patologica e lesioni cerebrali dopo 24 mesi. I pazienti del gruppo placebo originale hanno avuto un forte calo delle recidive una volta che hanno iniziato a prendere ozanimod.

RADIANCE ha offerto l'opportunità di utilizzare le misure del TV adottate al basale per confrontare l'efficacia del farmaco in studio, ozanimod, con l'interferone beta-1A. I dati presentati hanno rivelato che nei pazienti con SM recidivante, un TV più piccolo al basale è segno di un maggiore carico di malattia e di una maggiore attività della malattia dopo 2 anni, rispetto a quelli con un TV di base più alto.

In particolare, è emerso che:

- i dati TV di base erano disponibili per 1310 pazienti. I dati TV (SD) medi nel quartile più piccolo (Q1) erano 12,8 (1,18) cm3 (n = 294) e nel quartile più grande (Q4) erano 17,7 (0,75) cm3 (n = 358);
- i pazienti in Q1 rispetto a Q4 erano più anziani (38,1 anni contro 33,1 anni) e avevano più tempo trascorso dall'inizio dei sintomi della SM, con un tempo medio (DS) di 10,0 (6,59) rispetto a 3,9 (3,94) anni;
- i pazienti con Q1 rispetto a Q4 presentavano lesioni con aumento del gadolinio (GdE); 2,2 (3,56) contro 1,2 (2,96) e volume della lesione T2 maggiore (o bianco brillante), 25,6 (18,01) contro 3,9 (4,22) cm3 al basale;
- il numero medio di ricadute entro 2 anni prima dell'arruolamento era di 1,8 in Q1 e Q4;
- al mese 24, il tasso di recidiva annuale (ARR) era più alto nei pazienti Q1 rispetto al Q4 in entrambi i gruppi, ma ozanimod era associato con un ARR medio inferiore rispetto all'interferone beta-1a sia in Q1 (0,25 contro 0,38) sia in Q4 (0,10 vs 0,27).

In corso lo studio di estensione DAYBREAK

È attualmente in corso DAYBREAK (4), uno studio di estensione in aperto di fase 3 per valutare la sicurezza e l'efficacia di ozanimod nei pazienti che hanno preso parte agli studi RADIANCE e SUNBEAM. Questo studio di estensione sta testando ozanimod solo alla dose di 1 mg, una decisione supportata da Cohen.

«La dose da 1 mg aveva una migliore efficacia e sicurezza e tollerabilità comparabili» in quegli studi, ha detto. «C'è qualche discussione sull'opportunità di offrire anche la dose più bassa [0,5 mg] per pazienti selezionati che potrebbero beneficiare di una dose inferiore, ma probabilmente la dose principale sarà di 1 mg, perché ha un migliore equilibrio tra efficacia e sicurezza».

DAYBREAK ha seguito i pazienti che hanno assunto ozanimod o interferone beta-1a nelle fasi precoci del programma di spe-

rimentazione clinica. I risultati riportati all'ECTRIMS hanno riguardato 2.494 dei 2.639 pazienti totali che hanno continuato questo studio di estensione in aperto e hanno riguardato i dati disponibili fino al 30 giugno 2018.

Questi i risultati dello studio DAYBREAK presentati all'ECTRIMS 2019:

- tra i pazienti che hanno ricevuto ozanimod 1 mg in qualsiasi studio principale (RADIANCE o SUNBEAM) - e hanno assunto il farmaco in studio per un tempo medio aggiuntivo di 19,2 mesi - l'ARR medio è stato ridotto a 0,126 (0,099-0,161);
- tra i pazienti che hanno assunto interferone beta-1a negli studi sui genitori, l'ARR medio è stato ridotto di 0,123 (0,095-0,158) dopo il passaggio a ozanimod 1 mg e l'assunzione del farmaco per un periodo medio di 18,3 mesi;
- finora, 1.704 partecipanti (68,3%) hanno avuto un evento avverso emergente dal trattamento (TEAE), mentre 144 (5,8%) hanno avuto un TEAE grave. L'evento più comune è stata la rinofaringite (11,7%).

Conclusioni e prospettive

Ozanimod è attualmente in fase di revisione per il trattamento della SM recidivante - inclusi RRMS e SM progressiva secondaria attiva (SPMS) - da parte della Food and Drug Administration (FDA) e dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA). È prevista una decisione entro e non oltre il 25 marzo 2020, negli Stati Uniti ed entro la fine di giugno 2020 nell'UE.

Cohen prevede che, se approvato, ozanimod sarebbe «un farmaco molto usato nella recidiva della SM», la sua principale popolazione target, «compresi i pazienti che iniziano la loro prima terapia - quindi una terapia di prima linea - o per i pazienti che sono stati in altre terapie e necessità di cambiare terapia a causa di efficacia incompleta o effetti collaterali».

Per quanto riguarda l'uso di ozanimod da parte dei pazienti con SPSM , il neurologo ritiene che per «anche per coloro che stanno ancora avendo ricadute ozanimod sarebbe appropriato».

L'uso di fingolimod è stato esteso a bambini e adolescenti con SM recidivante (a partire dall'età di 10 anni) dalla FDA nel 2018. Ozanimod, se approvato, potrebbe forse essere preso in considerazione anche per i test nella SM pediatrica. «So che è stato discusso, ma non so quale sia stata la decisione» ha detto Cohen. «La speranza sarebbe che non fosse necessario uno studio randomizzato completo con endpoint clinici. Ma penso che questo sia ancora in discussione».

Bibliografia

1) Cohen JA, Comi G, Selmaj KW, et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. Lancet Neurol, 2019 Sep 3. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30238-8. [Epub ahead of print]

Leggi

2) Comi G, Kappos L, Selmaj KW, et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. Lancet Neurol, 2019 Sep 3. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30239-X. [Epub ahead of print]

Leggi

3) Jeffery D, Schippling S, Gass A, et al. Ozanimod efficacy in RMS by baseline thalamic volume quartile: a post hoc exploratory analysis of phase 3 RADIANCE. Presented at 2019 Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis; Stockholm, Sweden; September 11-13, 2019. Abstract P615.

Leggi

4) Steinman L, Comi G, Bar-Or A, et al. Long-term safety and efficacy of ozanimod in relapsing multiple sclerosis: results from the DAYBREAK open-label extension study. Presented at 2019 Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis; Stockholm, Sweden; September 11-13, 2019. Abstract P1031.

Leggi

Sclerosi multipla, ofatumumab dimezza le ricadute e conferma sua efficacia in due studi di fase III

Come avevamo anticipato qualche giorno fa, ofatumumab è risultato superiore a teriflunomide in pazienti con forme recidivanti di sclerosi multipla, più che dimezzando il tasso di ricadute rispetto al farmaco di confronto. E' quanto emerge dai due studi di fase III ASCLEPIOS I e II presentati a Stoccolma al 35° Congresso del Comitato Europeo per il Trattamento e la Ricerca nella Sclerosi Multipla (ECTRIMS).

Ofatumumab è un anticorpo monoclonale (mAb) completamente umano anti-CD20 autosomministrato da un'iniezione sottocutanea mensile che è in sviluppo per la sclerosi multipla. Ofatumumab funziona legandosi alla molecola CD20 posta sulla superficie delle cellule B e inducendo una potente lisi delle cellule B e depressioni. Il farmaco è già in commercio per la cura della leucemia, avvalendosi dello stesso meccanismo di azione di anti CD20.

Precedentemente noto come OMB157, Ofatumumab è un potente anticorpo monoclonale autosomministrato per via sottocutanea che colpisce il marcatore proteico CD20 posto sulle cellule B del sistema immunitario per causarne l'esaurimento. Con il marchio Arzerra, ofatumumab è un trattamento per infusione approvato per pazienti adulti con leucemia linfatica cronica, un tumore del sangue che si sviluppa tipicamente nelle cellule B. Nel 2015.Novartis ha acquisito da Genmab i diritti per lo sviluppo e la commercializzazione di ofatumumab nella sclerosi multipla mentre quelli in ematologia li aveva acquisiti da Gsk con cui lo stesso aveva scambiato intere line di prodotti (vaccini e OTC da Novartis a Gsk e oncologia da Gsk a Novartis).

ASCLEPIOS I e II sono due trial di Fase III condotti in doppio cieco, randomizzati, multicentrici, identici tra loro, di durata flessibile (fino a 30 mesi), che valutano la sicurezza e l'efficacia delle iniezioni sottocutanee mensili di ofatumumab 20mg rispetto alle compresse orali di teriflunomide assunte una volta al giorno in adulti con sclerlosi multipla recidivante remittente (SMRMS).

Entrambi gli studi hanno raggiunto gli endpoint primari in cui ofatumumab ha mostrato una riduzione altamente significativa e clinicamente rilevante del numero di ricadute confermate, valutate come il tasso annualizzato di ricadute (ARR). I pazienti trattati con ofatumumab avevano un ARR di 0,11 e 0,10 rispetto a teriflunomide (ARR di 0,22 e 0,25) in ASCLEPIOS I e II rispettivamente, corrispondente a una riduzione dell'ARR del 50,5% e del 58,8% con ofumumab ($p<0,001$ in entrambi gli studi).

Ofatumumab ha mostrato una soppressione altamente significativa sia delle lesioni Gd+ T1 che delle lesioni T2 nuove rispetto a teriflunomide, dimostrando una profonda soppressione della nuova attività infiammatoria.

Inoltre, ofatumumab ha mostrato una riduzione del 34,4% (p=0,002) del rischio relativo nella progressione della disabilità confermata a 3 mesi (CDP) e del 32,5% (p=0,012) nel CDP a 6 mesi contro teriflunomide in analisi collettive pre-specificate.

Nel complesso, ofatumumab ha fornito un'efficacia con un profilo di sicurezza favorevole. Il profilo di sicurezza del ofatumumab, come visto negli studi ASCLEPIOS, è in linea con le osservazioni dei risultati di Fase II.

Entro la fine del 2019, Novartis prevede di avviare la presentazione delle domande di registrazione alle autorità sanitarie. Probabilmente avrà un marchio diverso rispetto ad Arzerra che è quello utilizzato in ematologia.

"È chiaro che l'inizio precoce di un trattamento altamente efficace per la SM migliora i risultati a lungo termine, e c'è grande bisogno di una terapia potente, sicura e facile da gestire che possa essere utilizzata per trattare la SM fin dall'inizio", ha detto il professor Stephen L. Hauser, direttore dell'UCSF Weill Institute for Neurosciences. "I risultati di ASCLEPIOS sono una notizia meravigliosa per i pazienti che vorrebbero prendere una terapia con cellule B estremamente efficace con un basso fabbisogno di monitoraggio, evitando visite a un centro di infusione".

Gli studi ASCLEPIOS I e II hanno arruolato 1.882 pazienti con SM, di età compresa tra i 18 e i 55 anni, con un punteggio EDSS (Expanded Disability Status Scale) tra 0 e 5,5. Gli studi sono stati condotti in oltre 350 siti in 37 paesi. Ulteriori endpoint secondari includevano il miglioramento della disabilità confermata a 6 mesi, i livelli sierici della catena leggera dei neurofilamenti (NfL) e il tasso di perdita di volume cerebrale. Anche la sicurezza e le proprietà farmacocinetiche di ofatumumab sono state misurate durante il periodo di trattamento.

Bibliografia

S.L. Hauser, A. Bar-Or, J. Cohen Efficacy and safety of ofatumumab versus teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: results of the phase 3 ASCLEPIOS I and II trials CTRIMS 2019; abstract 336

Leggi

Sclerosi multipla, ponesimod vince la sfida testa a testa con teriflunomide

Ponesimod, un modulatore selettivo sperimentale del recettore della sfingosina-1-fosfato 1 (S1P1), ha superato teriflunomide nel primo studio testa a testa che confronta l'impiego di due farmaci orali in pazienti adulti con sclerosi multipla recidivante remittente. E' quanto emerge dallo **studio di fase III OPTIMUM** appena presentato al congresso ECTRIMS di Stioccolma da Ludwig Kappos, dell'Ospedale Universitario di Basilea in Svizzera.

«Prima dell'avvento dei trattamenti per la SM, nei primi anni '90, in un tipico paziente recidivante-remittente il tasso medio di ricaduta era di circa 1,5 all'anno. Oggi, sulla base delle terapie disponibili, questo tasso è stato ridotto a circa 0,3 ricadute all'anno, il che rappresenta già un miglioramento significativo»", ha detto **Luc Truyen**, global head of development and external affairs per le neuroscienze neuro scienze in Janssen.

«Quello che abbiamo fatto in questo studio è confrontare il teriflunomide-che ha un noto effetto positivo sul tasso di ricaduta, alla sua dose approvata, con ponesimod. Il risultato in due anni di questo studio è che abbiamo ridotto il tasso di ricaduta annualizzato di un terzo, o del 30,5%, in aggiunta a quello che il teriflunomide ha già fatto»". A 108 settimane, ponesimod 20 mg aveva un ARR di 0,202, rispetto a un ARR per il teriflunomide 14 mg di 0,290 (P=0,0003).

Ponesimod è un modulatore selettivo del recettore del fosfato di sfingosina-1. Ha cioè lo stesso meccanismo di azione di fingolimod e siponimod, entrambi di Novartis. L'associazione del farmaco al recettore riduce il numero di linfociti circolanti intrappolandoli nei linfonodi, riducendo il numero di linfociti che potrebbero entrare nel sistema nervoso centrale e danneggiare la mielina. Il farmaco è stato sviluppato da Actelion, società acquisita lo scorso anno da Janssen.

Fingolimod, approvato dall'Fda nel 2010, richiede un monitoraggio in loco dei segni e dei sintomi della bradicardia per almeno 6 ore dopo la somministrazione della prima dose. A differenza della lunga emivita di fingolimod, il ponesimod viene eliminato entro una settimana dall'interruzione del farmaco e i suoi effetti farmacologici sono rapidamente reversibili.

OPTIMUM ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di ponesimod con teriflunomide in 1.133 pazienti adulti con SM recidivante arruolati in 162 siti in 28 paesi. L'età media dei partecipanti era di circa 37 anni; il 65% era di sesso femminile e il 51% proveniva da paesi dell'UE.

Al basale, il punteggio medio dell'EDSS (Expanded Disability Status Scale (EDSS) era di circa 2,6 (che indica una disabilità lieve sulla scala EDSS da 1 a 10), e la durata media della malattia era di 7,6 anni. Il tasso medio di ricaduta a 12 mesi prima dello studio era di 1.3, e 483 pazienti (42.7%) presentavano una o più lesioni T1 con aumento del gadolinio nella RMN di base.

I ricercatori di OPTIMUM hanno randomizzato i pazienti 1:1 per ricevere o ponesimod 20 mg o teriflunomide 14 mg una volta al giorno per 108 settimane. Il trattamento con ponesimod è iniziato a 2 mg una volta al giorno ed è stato titolato per 14 giorni per mitigare potenziali effetti cardiaci.

Oltre a soddisfare l'obiettivo primario dello studio di una significativa riduzione dell'ARR a 108 settimane, ponesimod ha ridotto il numero di nuove lesioni infiammatorie alla RM del 56% rispetto al teriflunomide (P>0,0001). A 12 e 24 settimane, l'accumulo confermato di disabilità, misurato come variazione nell'EDSS, non era significativamente diverso tra i due gruppi.

Il farmaco ha anche superato teriflunomide nel ridurre la fatica, misurata dal The Fatigue Symptoms and Impacts Questionnaire-Relapsing Multiple Sclerosis, un questionario riportato dal paziente (Patient Reported Outcome) per valutare i sintomi legati alla fatica e come essi colpiscono le persone con SM. I ricercatori hanno esaminato i risultati per un periodo di tempo prestabilito e hanno scoperto che la fatica dei pazienti con ponesimod si è stabilizzata, mentre quella dei pazienti con teriflunomide è peggiorata nel tempo. (differenza media -3.57, p=0.0019, a 108 settimane).

Gli eventi avversi comuni hanno compreso i disordini epatobiliari e le anomalie degli enzimi epatici, l'ipertensione e gli eventi polmonari. La maggior parte degli aumenti degli enzimi epatici sono stati singoli episodi asintomatici transitori che si sono risolti quando il trattamento è stato interrotto.

I dati dello studio OPTIMUM saranno utilizzati per supportare le registrazioni regolatorie per ponesimod negli Stati Uniti e in Europa, ha detto un portavoce di Johnson & Johnson. La presentazione alla Fda e all'Agenzia europea per i medicinali è prevista per la fine dell'anno.

Bibliografia

Source Reference: Kappos L, et al "Efficacy and safety of ponesimod compared to teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis: results of the randomized, active-controlled, double-blind, parallel-group phase 3 OPTIMUM study" ECTRIMS 2019; abstract 93.

Leggi

SM progressiva, positivi dati di sicurezza ed efficacia da immunoterapia cellulare ATA188 in fase 1

Dati aggiornati in stadio precoce di uno studio di fase 1 in corso - comunicati a Stoccolma, durante il 35° Congresso del Comitato europeo per il trattamento e la ricerca sulla sclerosi multipla (ECTRIMS) - dimostrano che persone con forme progressive di sclerosi multipla (SM) e pregressa esposizione al virus di Epstein-Barr (EBV) rispondono a una potenziale immunoterapia nota come ATA188, tollerando bene il trattamento e mostrando segni che ne suggeriscono l'efficacia.

Linfociti T allogenici diretti al virus Epstein-Barr presente nelle cellule B infette

L'infezione con l'EBV è legata a una maggiore suscettibilità alla SM. L'EBV promuove l'espansione delle cellule B immunitarie, che possono produrre autoanticorpi contro la mielina, il rivestimento protettivo delle fibre nervose che viene progressivamente danneggiato in questa malattia. Si ritiene che le persone con SM siano carenti di cellule T, che normalmente ucciderebbero le cellule B infette da EBV.

ATA188, prodotto da Atara Biotherapeutics , è progettato per superare questa carenza fornendo cellule T immunitarie allogeniche che colpiscono l'EBV nelle cellule B. (Le cellule allogeniche provengono da donatori che non hanno relazioni familiari o genetiche con il ricevente; un vantaggio è che queste cellule sono immediatamente disponibili o "immediatamente disponibili").

Il disegno dello studio condotto negli USA e in Australia

Lo studio di Fase 1 (NCT03283826), che si sta svolgendo negli Stati Uniti e in Australia, sta valutando la sicurezza e l'efficacia di ATA188 nei pazienti con SM progressiva – in questo caso un mix quasi paritario di malattia secondariamente progressiva (SPSM) e SM primariamente progressiva (PPSM) - dai 18 ai 66 anni. I pazienti sono assegnati a quattro gruppi, ciascuno dei quali prova una dose cellulare diversa: 5×10^6, 1×10^7, 2×10^7 e 4×10^7.

Le scale per la SM clinicamente riconosciute stanno valutando l'efficienza di ATA188 al basale (inizio dello studio) e a circa 3, 6 e 12 mesi dopo il trattamento iniziale.

Queste includono l'Expanded Disability Status Scale (EDSS), il Fatigue Severity Score, l'MS Impact Scale e il Timed 25-Foot Walk (T25FW) - in cui i pazienti devono camminare un tratto di 25 piedi nel modo più rapido e sicuro possibile -, il 9-Hole Peg Test relativo all'abilità delle mani e delle dita, la 12-Item MS Walking Scale e test dell'acuità visiva.

I primi dati precedentemente riportati avevano mostrato che il trattamento con ATA188 era ben tollerato nei quattro gruppi, senza evidenza di sindrome da rilascio di citochine (una forma di risposta infiammatoria sistemica), graft versus host

disease (che si riferisce all'attacco delle cellule dell'ospite da trapianto cellule staminali) o tossicità dose-limitanti.

I dati preliminari ora riportati all'ECTRIMS , raccolti fino al 29 luglio 2019, riguardano i quattro gruppi di sei pazienti ciascuno (età media: 56 anni).

I risultati presentati a Stoccolma

I risultati non hanno trovato tossicità dose-limitanti e non sono stati segnalati casi di anomalie di laboratorio clinicamente significative in nessuno dei gruppi. Un paziente del gruppo 4 (che utilizzava 4 x 10^7 cellule) è uscito dallo studio a causa di una recidiva di SM che si è verificata «nel contesto di un infezione del tratto respiratorio superiore (URI) in corso e possibile infezione dentale» hanno riferito i ricercatori all'ECTRIMS.

«I risultati di sicurezza hanno mostrato che nelle quattro coorti di dose pianificate, ATA188 era ben tollerato nei pazienti con forme progressive di SM, senza evidenza di sindrome da rilascio di citochine, malattia da trapianto contro ospite o tossicità dose-limitanti» hanno aggiunto. I dati di efficacia erano disponibili nei primi due gruppi e sono stati osservati indicazioni di beneficio.

Quattro dei sei pazienti nel gruppo 1 - quello con la dose più bassa - hanno mostrato un declino clinico a 6 e 12 mesi, definito come peggioramento in due o più scale di SM rispetto al basale. Gli altri due hanno mostrato un miglioramento almeno parziale di queste scale al sesto mese, con un paziente che mostrava una malattia stabile a 12 mesi.

Nel gruppo 2 (1×10^7), tutti e sei i pazienti hanno mostrato un miglioramento clinico (due persone) o un miglioramento clinico parziale (quattro persone) a sei mesi, o miglioramenti in due o più o più scale di SM. I dati per questo gruppo non si estendevano per 12 mesi.

Risultati migliori in termini di minor disabilità sono stati osservati nelle persone del gruppo 2, dove solo una persona ha avuto un declino clinico rispetto a quattro dei sei pazienti del gruppo 1.

Questi risultati preliminari supportano il proseguimento dello studio «per identificare la dose sia per la OLE [estensione in aperto] che per la parte randomizzata, in doppio cieco, controllata con placebo (parte 2) dello studio» hanno scritto i ricercatori.

Dati incoraggianti

«Sono incoraggiato dal profilo di sicurezza ben tollerato, nonché dai primi risultati di potenziale efficacia nel corso dello studio di fase 1 ATA188 in corso» ha fatto sapere Amit Bar-Or, uno dei principal investigator del trial e direttore della divisione SM presso la Perelman School of Medicine dell'Università della Pennsylvania.

Bar-Or ha anche espresso parere favorevole verso «l'approccio innovativo» di questo studio, basato sull'utilizzo di più scale SM per misurare i benefici. «Non vedo l'ora di portare avanti lo studio insieme ai miei colleghi per i pazienti con SM progressiva che hanno opzioni di trattamento limitate e dove è previsto un declino clinico continuo» ha aggiunto.

Il recente completamento dell'arruolamento nella quarta e ultima coorte di sovratitolazione della dose avvicina i ricercatori all'identificazione della dose da utilizzare nella parte di fase 1b controllata dal placebo. L'impegno ora è quello di far progredire ATA188 per i pazienti con SM e presentare ulteriori risultati di efficacia e sicurezza da questo studio nel 2020, anche dalle coorti 3 e 4.

Bibliografia

Pender M, et al. Preliminary safety and efficacy of ATA188, a pre-manufactured, unrelated donor (off-the-shelf, allogeneic) Epstein-Barr virus-targeted T-cell immunotherapy for patients with progressive forms of multiple sclerosis. ECTRIMS, Stockholm, 2019. Abstract: P1657.

Leggi

Cellule staminali mesenchimali, sicure nella sclerosi multipla ma non spengono l'infiammazione

Sono stati annunciati durante la prima giornata del 35esimo Congresso Internazionale ECTRIMS i dati preliminari del primo studio internazionale di fase II, concluso da poche settimane, per il trattamento della sclerosi multipla (SM) con cellule staminali mesenchimali autologhe. I risultati mostrano che l'utilizzo di tali cellule è sicuro anche se non è stato osservato un effetto di efficacia sperato a livello di infiammazione acuta misurata mediante risonanza magnetica cerebrale. I dati sono stati presentati da Antonio Uccelli, Direttore Scientifico dell'Ospedale Policlinico San Martino e professore presso l'Università di Genova nonchè principal investigator dello studio insieme a Mark Freedman, Professore di Neurologia dell'Ottawa Hospital Research Institute (Canada).

Lo studio chiamato MESEMS (cellule stem MEsenchimali per la sclerosi multipla), iniziato nel Luglio 2012 e terminato nel luglio 2019 è uno studio clinico di fase II accademico, randomizzato, in doppio cieco, confrontato con placebo, con MSC autologhe, derivate dal midollo osseo infuse per via endovenosa in persone con sclerosi multipla.

E' stato guidato dall'Ospedale Policlinico San Martino, co-finanziato da AISM e la sua Fondazione, dall'Associazione MS Canada e da altre organizzazioni non profit ed ha coinvolto 10 nazioni per un totale di 144 persone.

Prof. Antonio Uccelli

Cellule staminali mesenchimali, efficacia e sicurezza nella sclerosi multipla

GUARDA IL VIDEO

Come ha dichiarato Uccelli ai microfoni di Pharmastar: "le cellule staminali mesenchimali si possono isolare da diversi tessuti di origine connettiva e sono in grado potenzialmente di spegnere l'infiammazione e favorire la riparazione della mielina e delle strutture nervose in animali con sclerosi multipla sperimentale. Per tale motivo abbiamo condotto questo studio di fase 2 che ha confrontato il trattamento per via endovenosa con cellule staminali mesenchimali rispetto al placebo"

L'obiettivo principale era dimostrare la sicurezza e l'efficacia

del trattamento con cellule staminali mesenchimali autologhe in persone con sclerosi multipla che non è stato del tutto centrato visto che, mentre i risultati evidenziano la sicurezza della somministrazione endovenosa di staminali mesenchimali, l'efficacia risulta pari al placebo senza alcun effetto del trattamento sull'infiammazione cerebrale acuta, misurata attraverso il numero di lesioni che assumono contrasto identificate con la risonanza magnetica cerebrale.

L'analisi dei dati sta proseguendo al fine di comprendere meglio altre possibili implicazioni di questa terapia, in particolare per quanto riguarda i segnali di riparazione - la principale speranza di questo trattamento.

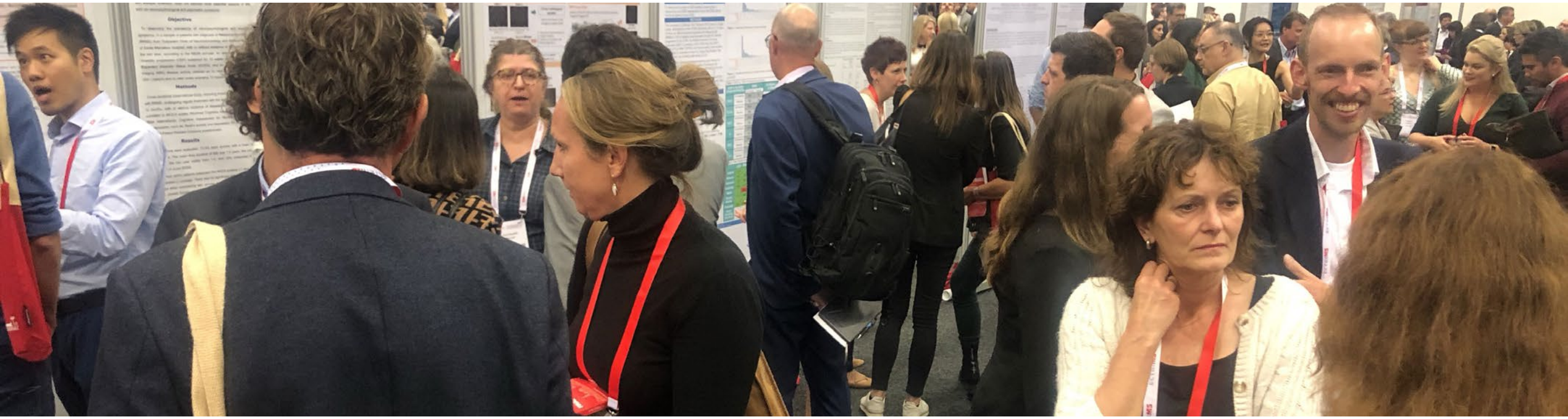
"Abbiamo ancora tante informazioni che dobbiamo analizzare in particolar modo riguardo agli obiettivi secondari. L'unico che abbiamo analizzato ad oggi è la frequenza di ricadute annualizzato in cui l'effetto delle mesenchimali dimostra un trend significativo di riduzione pari a circa il 36%. Stiamo iniziando in questi giorni l'analisi dei dati per valutare l'eventuale effetto di protezione e riparazione dovuto alla mesenchimali" ha aggiunto Uccelli.

Inoltre, fino ad oggi le prime analisi sono state effettuate sui dati dell'intera coorte di pazienti in trattamento ma è presumibile che all'interno dei gruppi ci siano stati pazienti che hanno risposto e altri no, per esempio i pazienti nella fase di malattia a ricadute e remissioni rispetto a quelli nella fase progressiva.

"Siamo fiduciosi che alcuni risultati possano fornire indicazioni positive. "E' comunque un risultato importante perché dimostra la sicurezza del trattamento e lascia aperta la porta ad un effetto neuroprotettivo che, se dimostrato dall'analisi degli obiettivi secondari, potrà fornire una nuova speranza alle persone con sclerosi multipla" ha concluso Uccelli.

Bibliografia

Uccelli A. et al., MEsenchymal StEm cells for Multiple Sclerosis (MESEMS): a multi-center, randomized, double blind, cross-over phase 2 clinical trial with autologous mesenchymal stem cells (MSC). 35th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) 2019: Abstract P1378, Stoccolma 11-13 settembre.



SM recidivante: ublituximab, mAb anti-CD20, resta sicuro e ben tollerato a lungo termine

Ublituximab – nuovo anticorpo monoclonale glicoingegnerizzato (mAb) anti-CD20 - continua a essere sicuro e ben tollerato dalle persone con forme recidivanti di sclerosi multipla (SM) dopo un follow-up mediano di 124,7 settimane - più di 2 anni - secondo i dati di uno studio di fase 2 di estensione, presentati al 35° Congresso del Comitato europeo per il trattamento e la ricerca nella sclerosi multipla (ECTRIMS), tenutosi a Stoccolma.

Ublituximab , sviluppato da TG Therapeutics , è un mAb progettato per colpire l'antigene CD20 dei linfociti B maturi, portando all'eliminazione di queste cellule immunitarie dal sangue e dal sistema nervoso centrale.

Le cellule B svolgono un ruolo chiave nello sviluppo della SM. Secondo l'azienda produttrice, ublituximab ha una potenza superiore rispetto agli attuali anticorpi anti-CD20, potendo consentire l'uso di dosi più basse e tempi di infusione più brevi.

A 2 anni NEDA 0 nel 74% dei pazienti

Lo studio multicentrico di fase 2 controllato con placebo (NCT0273877) ha valutato la dose, il tempo di infusione, la sicurezza e la tollerabilità ottimali di ublituximab in pazienti con SM recidivante (1).

Tutti i partecipanti - 48 pazienti, di età media pari a 40 anni - hanno ricevuto infusioni di ublituximab o un placebo nei giorni 1 e 15 e alla settimana 24, quindi sono stati seguiti per 48 settimane.

Al fine di determinare la dose e il tempo di infusione ottimali per ublituximab, la deplezione delle cellule B così come la sicurezza e la tollerabilità sono state confrontate in sei gruppi di dosaggio (combinazioni con dosi da 450 mg o 600 mg e tempi di infusione tra una e quattro ore).

Risultati precedenti avevano mostrato che ublituximab riduce le cellule B del 99%, determinando insieme la completa regressione della lesione alla risonanza magnetica (RM), dopo solo quattro settimane di trattamento in persone con SM recidivante.

Ora, nuovi dati alla settimana 48 hanno mostrato che il 93% dei pazienti era libero da recidiva (tasso di recidiva annualizzato: 0,07) e il 74% non mostrava evidenza di attività della malattia (NEDA). Inoltre, non sono state rilevate lesioni RM alla settimana 24 o 48. Questi risultati positivi sono stati osservati con un tempo di infusione rapido - fino a un'ora - e una dose di ublituximab da 450 mg.

Inoltre, nuovi dati di 45 pazienti seguiti per 124,7 settimane - il periodo di estensione dello studio - ha rivelato che ublituximab continua a mostrare una buona tollerabilità dopo oltre 2,5 anni. Gli eventi avversi (AE) associati al trattamento con ublituximab sono stati considerati rari e non hanno portato all'interruzione del trattamento.

Infusione rapida in studio nel programma ULTIMATE

Anche il regime di infusione rapida di un'ora di 450 mg di ublituximab è in fase di studio nell'ambito del programma ULTIMATE di fase 3, che comprende gli studi ULTIMATE 1 (NCT03277261) e ULTIMATE 2 (NCT03277248).

Coordinati da **Lawrence Steinman**, presso la Stanford University, questi studi mirano a confrontare l'efficacia e la sicurezza di ublituximab rispetto a teriflunomide per oltre 96 settimane di trattamento in persone con SM recidivante. A tale proposito, durante l'ECTRIMS è stato presentato anche un aggiornamento del programma ULTIMATE (2).

Gli studi hanno completato il loro obiettivo di arruolamento, con un totale di 1.094 partecipanti reclutati: 549 pazienti nell'ULTIMATE I e 545 nell'ULTIMATE II. A tutti i partecipanti sono state diagnosticate forme recidivanti di SM.

La maggior parte (98-98,3%) presentava una SM recidivante-remittente (RRSM), mentre dall'1,7% al 2% è stata diagnosticata una SM secondariamente progressiva (SPSM) in fase attiva L'età media dei pazienti nello studio ULTIMATE I è di 36 anni e nell'ULTIMATE II di 35 anni. La popolazione arruolata appare coerente con una tipica popolazione con SM recidivante e simile alle popolazioni di pazienti arruolate in altri studi di fase 3 CD20.

L'obiettivo principale degli studi ULTIMATE è quello di confrontare il tasso di recidiva annualizzato tra i pazienti. Ulteriori obiettivi includono la valutazione del numero di lesioni nelle scansioni RM e il monitoraggio dell'attività della malattia. I primi risultati degli studi sono attesi per la seconda metà del 2020.

In caso di successo, l'azienda produttrice del farmaco ritiene che ublituximab potrà rappresentare un'importante opzione di trattamento anti-CD20 per i pazienti con SM recidivante grazie all'agevole regime di infusione di un'ora ogni sei mesi.

Bibliografia

1) Fox E, et al. Long-term Follow-up Results From the Phase 2 Multicenter Study of Ublituximab (UTX), a Novel Glycoengineered Anti-CD20 Monoclonal Antibody (mAb), in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (RMS). Poster presented at the 35th Annual Congress of ECTRIMS, September 11 - 13, 2019, Stockholm, Sweden.

Leggi

2) Steinman L, et al. Study Design and Patient Demographics of the ULTIMATE Phase III Trials Evaluating Ublituximab (UTX), a Novel Glycoengineered Anti-CD20 Monoclonal Antibody (mAb), in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis (RMS). Poster presented at the 35th Annual Congress of ECTRIMS, September 11 - 13, 2019, Stockholm, Sweden.

Leggi

SCLEROSI MULTIPLA E GRAVIDANZA

Sclerosi multipla, interferone beta 1a sicuro in gravidanza e per il nascituro

Da uno studio italiano dati rassicuranti sull'uso di natalizumab in corso di gravidanza

Sclerosi multipla, interferone beta 1a sicuro in gravidanza e per il nascituro

L'esposizione a interferone beta 1a compreso la somministrazione sottocutanea, prima e durante la gravidanza nelle donne con SM, non influenza il peso dei neonati e la circonferenza della testa per età gestazionale alla nascita. I risultati si basano sui dati dei registri sanitari finlandesi e svedesi raccolti tra il 1996 e il 2014 e sono stati presentati durante il 35° Congresso ECTRIMS (European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis).

Le donne con Sclerosi Multipla sono più del doppio rispetto agli uomini, e la maggior parte riceve la diagnosi in età fertile. "Il family planning è uno degli aspetti più importanti nella gestione della sclerosi multipla; le donne già dalla diagnosi iniziano a porsi e a porre domande allo specialista sulla possibilità di avere bambini. E' importante parlarne anche per la scelta della terapia, quella che chiamiamo personalizzazione del trattamento Se sappiamo che una donna ha intenzione di avere una gravidanza a breve dovremo scegliere dei farmaci che ci permettono una gestione di questo tipo" ha precisato Eleonora Cocco, professore associato di Neurologia all'Università di Cagliari e Responsabile del Centro SM regionale all'Ospedale Binaghi, ai microfoni di Pharmastar

L'analisi dei registri ha interessato 666 nascite registrate tra pazienti esposte a Interferone Beta e le 1.330 nascite registrate tra pazienti non esposte, la prevalenza degli esiti della gravidanza era simile e non statisticamente diversa tra le pazienti esposte all'IFN β rispetto a quelle non esposte.

Prof. Eleonora Cocco

Sclerosi multipla e gravidanza, è possibile conciliarle?

GUARDA IL VIDEO

In particolare il peso dei nascituri esposti era pari a 3416.7 g in media, rispetto ai 3389.6 g dei non esposti mentre la circonferenza della testa negli esposti era pari a 35±1.4 cm rispetto ai 35±1.5 cm dei non esposti.

La prevalenza di piccoli per età gestazionale nel gruppo esposto è stata del 2,1% (IC 95% 1,2-3,5) rispetto al 2,0% (IC 95% 1,3-2,9) di quello non esposto, mentre la prevalenza di grandi per età gestazionale è stata dello 0,8% sia per gli esposti (IC 95% 0,2 -1,7) che per i non esposti (IC 95% 0,4-1,5).

La prevalenza di basso peso alla nascita è stata del 3,9% (IC 95% 2,6-5,7) tra gli esposti all'IFN β e del 4,8% (IC 95% 3,7-6,1) tra i non esposti.

Tra le 619 gravidanze a termine delle donne esposte a Interferone Beta e le 1.219 di quelle non esposte, la prevalenza di bassa circonferenza della testa era dell'1,9% (IC 95% 1,0-3,4) tra quelle esposte contro l'1,1% (IC 95% 0,6-1,8) tra quelle non esposte.

Questi dati si aggiungono ai dati sulla sicurezza già presentati in congressi recenti che suggeriscono come l'esposizione all'IFN β non aumenti il rischio di aborto spontaneo o influisca su altri esiti della gravidanza, come gravidanze ectopiche o malformazioni fetali.

"Alla maggior parte delle donne viene diagnosticata la SM in un momento della loro vita in cui potrebbero pensare di costruire o allargare la famiglia, rendendo quindi le loro decisioni terapeutiche più complesse", ha affermato la Prof.ssa Kerstin Hellwig, Dipartimento di Neurologia dell'ospedale St. Josef, Germania. "Questi dati si aggiungono al nostro patrimonio di conoscenze per comprendere meglio la sicurezza del trattamento con interferone beta durante la gravidanza."

"Questi dati sono importantissimi perché quando parliamo con una donna di terapie, il fatto di dover sospendere una terapia che sta andando bene cercando una gravidanza che non è detto arrivi nell'immediato è uno degli aspetti che maggiormente stressa il medico e la persona. Questi dati confermano risultati che avevamo intuito in studi precedenti e con piccole casistiche e l'avere l'indicazione a poter cercare una gravidanza mantenendo la terapia con interferone è sicuramente un enorme" ha aggiunto Cocco.

Dott. Luigi Lavorgna

Diagnosi di sclerosi multipla, quanto impatta sull' organizzazione familiare?

GUARDA IL VIDEO

Nell'Unione Europea, l'inizio del trattamento con l'interferone beta 1a sottocutaneo durante la gravidanza è attualmente controindicato dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA), (si vedano le sezioni 4.3 e 4.6 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto). É attualmente in corso una variazione sugli stampati dell'interferone beta per l'inclusione dei dati di sicurezza di questi due registri.

Bibliografia

Vattulainen P. et al. Prevalence of infant outcomes at birth after exposure to interferon beta prior to or during pregnancy: a register-based cohort study in Finland and Sweden among women with MS. ECTRIMS 2019 Stockholm 11-13 september.

Da uno studio italiano dati rassicuranti sull'uso di natalizumab in corso di gravidanza

All'ECTRIMS 2019 di Stoccolma sono stati presentati nuovi dati di uno studio osservazionale italiano sull'uso di natalizumab in donne con sclerosi multipla (SM) in gravidanza che hanno dimostrato come l'uso continuato del farmaco sia associato a un minore rischio di recidive sia in corso di gestazione sia nel post-partum.

In termini di possibili effetti sui bambini, i risultati hanno mostrato che l'uso continuato di natalizumab nella gravidanza in fase avanzata sia associato a un aumentato rischio di anemia. Si è anche rilevata una maggiore frequenza di difetti alla nascita nei bambini nati da donne che continuavano ad assumere il farmaco rispetto a quelli che lo sospendevano prima di rimanere incinte, ma la maggior parte di queste andava incontro a un parto gemellare.

Peraltro, i ricercatori hanno affermato che dovevano essere presi in considerazione i fattori di confondimento e che la dimensione del campione dello studio era troppo piccola per stimare l'effetto del farmaco sul rischio di difetti alla nascita.

Nella sua presentazione, **Doriana Landi**, dell'Università di Roma Tor Vergata, ha concluso: «Abbiamo osservato che il prolungamento del trattamento con natalizumab in gravidanza protegge dalle recidive della SM in modo tempo-dipendente dal tempo».

«È auspicabile riprendere le infusioni entro 12 settimane dall'ultima del pre-partum per ridurre al minimo il rischio di rebound della malattia» ha aggiunto. Inoltre, «sono necessari

Prof. Carlo Pozzilli

Sclerosi multipla, natalizumab è efficace anche in somministrazioni più distanziate?

GUARDA IL VIDEO

campioni di dimensioni maggiori per stimare l'incidenza delle complicanze fetali nelle gravidanze esposte e fornire dati conclusivi per la consulenza alla paziente».

Maria Pia Amato, dell'Università di Firenze, coautrice dello studio e vicepresidente di ECTRIMS, ha spiegato che le donne che assumono farmaci altamente attivi come natalizumab e interrompono il trattamento prima della gravidanza possono avere una riattivazione grave della malattia, «il che è ovviamente una situazione preoccupante durante la gravidanza».

«Abbiamo scoperto in un nostro precedente studio che quante avevano interrotto natalizumab dopo il concepimento (al

momento del primo test di gravidanza positivo) erano state meglio di quelle che avevano sospeso il trattamento prima di rimanere incinte» ha aggiunto Amato.

Donne suddivise in tre gruppi in base al tempo di esposizione al farmaco

Nel presente studio, i ricercatori hanno esaminato una coorte di 89 donne che hanno continuato la terapia con natalizumab per diverse durate in corso di gravidanza. Le donne sono state divise in tre gruppi: quelle che avevano interrotto il trattamento prima della gravidanza (gruppo 0; n = 31), coloro che avevano sospeso il farmaco nel primo trimestre di gravidanza (gruppo 1; n = 30) e quelle che avevano continuato a prendere natalizumab nel secondo e terzo trimestre (gruppo 2; n = 28).

Nel gruppo 0, natalizumab è stato sospeso (tempi espressi in mediane: m) 70 giorni m prima dell'ultimo periodo mestruale. Il farmaco è stato continuato per 21 giorni m dopo l'ultimo periodo mestruale nel gruppo 1 e 197 giorni m nel gruppo 2.

Le donne del gruppo 2 hanno ricevuto cinque infusioni m di natalizumab durante la gravidanza, con l'ultima dose somministrata 81 giorni m prima del parto. La maggior parte delle donne nel gruppo 2 ha continuato a prendere il farmaco fino alla 28a settimana di gestazione. Per le donne che hanno ripreso natalizumab dopo il parto, l'intervallo mediano tra l'ultima dose pre-partum e la prima dose post-partum è stato di 411 giorni nel gruppo 0, 288 giorni nel gruppo 1 e 103 giorni nel gruppo 2.

Minori recidive nella madre quanto maggiore è la prosecuzione del trattamento

Il tasso di ricaduta annuale durante la gravidanza era 1,06 nel gruppo 0; 0,49 nel gruppo 1 e 0,09 nel gruppo 2. Il tasso di recidiva annualizzato post-partum era 0,39 nel gruppo 0, 0,23 nel gruppo 1 e 0,10 nel gruppo 2. Per quanto riguarda i bambini, non c'era differenza in termini di età gestazionale media , peso alla nascita e lunghezza tra i 3 gruppi. Anemia è stata rilevata in cinque neonati nel gruppo 2, sebbene tre fossero prematuri e un'interazione con la prematurità non possa essere esclusa, ha riferito Landi.

Si sono verificate malformazioni in un neonato (difetto minore) nel gruppo 0, in 4 neonati nel gruppo 1 (1 difetto maggiore e 4 difetti minori) e in 4 neonati nel gruppo 2 (4 difetti maggiori e 2 minori). «Ma nel gruppo 2 la maggior parte dei difetti si è verificata in un gemello, quindi questo potrebbe non essere applicabile alla popolazione più ampia» ha specificato Landi.

«Maggiore è l'esposizione della madre alla terapia con natalizumab, migliore è il suo esito rispetto alla SM» ha commentato Amato. «Ciò ha comportato un minor numero di ricadute durante la gravidanza e anche durante il periodo post-partum, specialmente se il farmaco è stato ripreso entro 12 settimane che è la sua durata d'azione».

Bilanciamento tra rischio di ricadute nella gestante e difetti nel bambino

«Occorre porre attenzione all'equilibrio tra rischio per la madre e rischi per il bambino. Mentre sembra che natalizumab sia ragionevolmente sicuro per il bambino, abbiamo visto alcuni casi di anemia nei bambini nati da donne che hanno continuato a ricevere il farmaco più tardivamente in gravidanza» ha osservato Amato. «Riteniamo che la strategia ottimale per ridurre il rischio per la madre di ricadute della SM e disabilità associata alle recidive sia quella di continuare la somministrazione del farmaco fino a forse 30 settimane».

Amato ha sottolineato che si trattava di uno studio osservazionale, con ogni paziente che prendeva la propria decisione in collaborazione con il suo medico circa il fatto di interrompere o continuare il trattamento durante la gravidanza, per quanto tempo continuarlo e se prolungare l'intervallo di somministrazione. Di solito natalizumab viene somministrato una volta ogni 4 settimane. In alcune donne l'intervallo di somministrazione è stato esteso ogni 6 o 7 settimane.

«Il mio consiglio è quello di continuare il trattamento, poiché queste sono per definizione pazienti altamente attive con un elevato rischio di ricaduta se smettono di assumere il farmaco. Raccomanderei di continuare almeno fino al termine del secondo trimestre di gravidanza, dato che nel terzo si possono avere alcune anomalie ematologiche» ha concluso Amato.

Bibliografia

Landi D. Continuation of natalizumab versus interruption is associated with lower risk of relapses during pregnancy and postpartum in women with MS. ECTRIMS 2019. Stockholm. Abstract: 338.

Leggi

NEUROMIELITE OTTICA

Neuromielite ottica, satralizumab riduce il rischio di recidiva

Neuromielite ottica, benefici evidenti in fase 3
dall'anticorpo monoclonale anti-CD19 inebilizumab

TANGO, primo studio testa a testa tra tocilizumab e azatioprina nel trattamento dei NMOSD

Neuromielite ottica, satralizumab riduce il rischio di recidiva

Presentati al congresso **ECTRIMS** di Stoccolma i risultati dello studio registrativo di fase III **SAkuraStar** condotto con **satralizumab** somministrato in monoterapia nei disturbi dello spettro della **neuromielite ottica** (NMOSD), una malattia rara e debilitante del sistema nervoso centrale.

I risultati dello studio dimostrano che satralizumab somministrato in monoterapia ha ottenuto una riduzione del 55% del rischio di recidiva rispetto al placebo nella popolazione generale con NMOSD (HR 0,45, 95% CI: 0,23-0,89; p=0,0184).

Nell'ampio sottogruppo di persone sieropositive per gli anticorpi AQP4-IgG (~67%), che tendono ad avere un decorso più severo, l'effetto è stato maggiore, con una riduzione del 74% del rischio di recidive (HR 0,26, 95% CI: 0,11-0,63; p=0,0014).

"I risultati positivi del programma di studi registrativi di fase III di satralizumab, prima come terapia di combinazione alla terapia immunosoppressiva basale e ora in monoterapia, sono entusiasmanti e dimostrano efficacia in una popolazione eterogenea di persone con NMOSD, che riflette ciò che vediamo ogni giorno nella pratica clinica. Satralizumab agisce bloccando il recettore IL-6, offrendo un potenziale nuovo approccio di trattamento.", afferma il professor **Jeffery Bennett** Responsabile del Dipartimento di Neurologia ed Oftalmologia dell'Università del Colorado. "Servono con urgenza opzioni terapeutiche approvate che dimostrino un profilo di sicurezza ed efficacia favorevole in studi clinici controllati. Nelle persone con NMOSD anche una sola recidiva può portare alla cecità e a disfunzioni motorie debilitanti".

Nella popolazione generale, il 76,1% delle persone trattate con satralizumab, era libera da recidive a 48 settimane ed il 72,1% era libera da recidive a 96 settimane, contro, rispettivamente, il 61,9% e il 51,2% del gruppo trattato con placebo. Nel sottogruppo di pazienti sieropositivo per gli anticorpi AQP4, i dati hanno dimostrato che l'82,9% delle persone trattate con satralizumab era libero da recidive a 48 settimane e il 76,5% era libero da recidive a 96 settimane, contro, rispettivamente, il 55,4% e il 41,1% nel gruppo trattato con placebo.

La NMOSD è solitamente associata alla presenza di autoanticorpi (AQP4-IgG) che colpiscono e danneggiano uno specifico tipo di cellula, chiamato astrocita, con conseguenti lesioni infiammatorie di uno o entrambi i nervi ottici, del midollo spinale e del cervello. Attraverso l'uso di un test diagnostico per la ricerca di un biomarcatore, la maggior parte delle persone con NMOSD è stata identificata come sieropositiva per AQP4-IgG; tuttavia, un terzo delle persone con NMOSD è sieronegativo per la presenza degli AQP4-IgG. Questa condizione spesso è erroneamente diagnosticata come sclerosi multipla.

Satralizumab inibisce la via di segnalazione dell'IL-6, che si ritiene abbia un ruolo chiave nel processo infiammatorio che si presenta nelle persone con NMOSD, con conseguenti danno e disabilità. Le persone con NMOSD presentano recidive gravi e imprevedibili che provocano direttamente danni neurologici cumulativi permanenti.

Questi dati su SAkuraStar si aggiungono ai risultati precedentemente comunicati su satralizumab dello studio registrativo di fase III SAkuraSky in combinazione con la terapia immunosoppressiva di base per le persone con NMOSD. I primi dati dello studio SAkuraSky sono stati presentati lo scorso anno al 34° Congresso ECTRIMS. Nella popolazione generale dello studio, rappresentativa sia delle persone sieropositive per AQP4-

Satralizumab

Satralizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato sperimentale diretto contro il recettore IL-6. Si ritiene che la citochina IL-6 sia tra i responsabili chiave dei disturbi NMOSD, che scatenerebbe il susseguirsi di processi infiammatori portando al danneggiamento e alla disabilità. I risultati positivi della fase III su satralizumab, sia come monoterapia che in combinazione con la terapia di base, suggeriscono che l'inibizione di IL-6 possa essere un approccio terapeutico efficace per i disturbi NMOSD. Il programma di sviluppo clinico di fase III per satralizumab comprende due studi: SAkuraStar e SAkuraSky.

Informazioni su SAkuraStar e SAkuraSky in NMOSD

SAkuraStar è uno studio di fase III multicentro, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo per valutare l'efficacia e la sicurezza di satralizumab in monoterapia somministrato a persone con NMOSD. L'endpoint primario è il tempo alla prima recidiva definita secondo protocollo (PDR), valutato da un comitato revisore indipendente nel periodo in doppio cieco. Tra gli endpoint secondari erano inclusi la scala analogica visiva (VAS) per il dolore e il questionario sulla valutazione dell'affaticabilità Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT).

IgG che delle persone sieronegative per AQP4-IgG, i dati hanno dimostrato una riduzione del 62% nel prevenire il rischio di recidive (HR 0,38, 95% CI: 0,16-0,88; p=0,0184) se usato in combinazione con la terapia immunosoppressiva di base rispetto al placebo e una riduzione del 79% del rischio di recidive nelle persone sieripositive per AQP4-IgG (HR 0,21, 95% CI: 0,06-0,75; p=0,0086).

In generale, la percentuale di persone con eventi avversi gravi e infezioni gravi è simile tra i gruppi di trattamento nei rispettivi studi: satralizumab in monoterapia e placebo nello studio SAkuraStar e satralizumab in combinazione alla terapia immunosoppressiva basale e placebo in combinazione aggiunto alla terapia basale nello studio SAkuraSky rispettivamente.

Nelle persone trattate con satralizumab è stato osservato un numero inferiore di infezioni (comprese le infezioni gravi) rispetto al gruppo trattato con placebo. In entrambi gli studi, la maggior parte degli eventi avversi sono stati da lievi a moderati, e gli eventi avversi più comuni nel gruppo di trattamento con satralizumab sono stati le infezioni delle vie urinarie e delle vie respiratorie superiori nello studio SAkuraStar e le infezioni delle vie respiratorie superiori, la rinofaringite (raffreddore comune) e la cefalea nello studio SAkuraSky.

Le analisi sulla sicurezza continuano nell'estensione in aperto di SAkuraStar e SAkuraSky.

I dati disponibili di due studi clinici controllati randomizzati di fase III indicano che satralizumab può essere un'opzione efficace per un'ampia popolazione di persone con NMOSD, sia come monoterapia che in terapia di combinazione con la terapia immunosoppressiva di base. Satralizumab viene somministrato ogni quattro settimane con iniezioni sottocutanee.

Lo studio SAkuraStar ha coinvolto 95 persone con NMOSD di età compresa tra 20-70 anni, mentre SAkuraSky ha coinvolto 83 persone, tra cui adolescenti, di età compresa tra 13-73 anni. Questi studi rappresentano uno dei programmi di studi clinici più vasti condotti per questa patologia rara.

Neuromielite ottica, benefici evidenti in fase 3 dall'anticorpo monoclonale anti-CD19 inebilizumab

Un nuovo farmaco per il trattamento della neuromielite optica (NMO) - disturbo infiammatorio aggressivo e immuno-mediato del sistema nervoso centrale, spesso confuso con una grave forma di sclerosi multipla (SM) - nello studio N- Momentum ha ridotto le ricadute cliniche del 73% in uno studio di fase 3 che è stato interrotto precocemente per l'evidente beneficio. È l'anticorpo monoclonale anti-CD19 inebilizumab che agisce mediante deplezione delle cellule B. Lo studio è stato presentato a Stoccolma nel corso dell'ECTRIMS 2019 ed è stato anche pubblicato online su "Lancet".

Il trattamento con inebilizumab (prodotto da Viela Bio) si è anche associato a una riduzione del 63% del peggioramento della disabilità clinica e a una riduzione del 44% delle lesioni attive alla risonanza magnetica (RM).

«Inebilizumab è uno dei tre nuovi agenti - tutti con diversi meccanismi d'azione - per il trattamento dell'NMO, che mostrano tutti un'efficacia molto elevata nella condizione» ha detto Bruce Cree, ricercatore capo di N-MOmentum e direttore della ricerca clinica presso l'University of California San Francisco Multiple Sclerosis Center. «Tutti questi nuovi agenti hanno livelli sorprendenti di efficacia, con l'attività della malattia ridotta di oltre il 70% - una caratteristica sbalorditiva per qualsiasi farmaco in medicina» ha aggiunto.

«Passeremo tra circa un anno dall'assenza di terapie approvate per l'NMO alla possibilità di avere tre terapie approvate, ognuna con un meccanismo d'azione diverso. Questo è un momento estremamente importante per i pazienti con NMO e per coloro che si prendono cura di loro» ha sottolineato Cree. Il primo dei tre nuovi agenti, eculizumab (prodotto da Alexion) recentemente è diventato disponibile negli Stati Uniti e in Europa.

Al proposito, **Bernhard Hemmer**, dell'Università tecnica di Monaco (Germania) e presidente di ECTRIMS, ha dichiarato: «I nuovi farmaci NMO sono certamente molto rilevanti. Presto avremo tre terapie approvate per questa condizione, il che costituisce un grande passo avanti. Ma abbiamo già un farmaco - rituximab - che, sebbene non specificamente indicato per NMO, è ampiamente usato e sembra essere efficace».

Le differenze tra NMO e SM

Cree ha spiegato che l'NMO può apparire simile alla sclerosi multipla in quanto entrambi possono causare neurite ottica e infiammazione del midollo spinale. «I due disturbi sono stati confusi per molti anni a causa della sovrapposizione clinica ma la scoperta dell'anticorpo AQP4 solo nei pazienti con NMO ora ci consente di distinguere le due condizioni» ha detto.

«Questo anticorpo è patogeno e l'NMO è considerata una malattia autoimmune specifica dell'anticorpo, mentre non è stato identificato un antigene patogeno specifico per la SM ha

aggiunto. Gli anticorpi AQP4 colpiscono le cellule astrogliali e questo distingue l'NMO dall'essere un classico disordine demielinizzante, ha osservato Cree. «La demielinizzazione si verifica nella NMO ma questo sembra essere secondario alla lesione astrogliale e alla fissazione del complemento che si verifica».

L'NMO è un raro disturbo che si manifesta in 0,5-4,4 per 100.000 persone. «Spesso ai pazienti viene inizialmente diagnosticata la SM ma generalmente non rispondono alle terapie per la SM e progrediscono rapidamente. La maggior parte può ora essere facilmente identificata con il test anticorpale AQP4» ha detto Cree.

Mentre l'NMO è una malattia grave, la prognosi si è evoluta negli ultimi anni. «Prima di sapere cosa fare di questi pazienti, la loro sopravvivenza a 5 anni era solo del 68% circa» ha proseguito Cree. «Le lesioni del midollo spinale cervicale interrompevano la capacità di respirare e i pazienti morivano per insufficienza respiratoria». Più recentemente, l'uso off-label di farmaci immunosoppressori ha avuto un impatto notevole sulla malattia.

«L'anticorpo anti-CD20 rituximab è ora ampiamente utilizzato per l'NMO e molti pazienti sono stati ora risparmiati dall'avere un decorso della malattia così grave. I pazienti muoiono ancora per la malattia e gli attacchi sono ancora associati a danni neurologici irreversibili, ma il decorso della malattia è stato cambiato in primo luogo dall'uso off-label di rituximab e successivamente di micofenolato e azatioprina» ha riferito Cree. I nuovi farmaci ora in fase di sviluppo sono stati sviluppati appositamente per il trattamento della NMO.

Lo studio N- Momentum

Inebilizumab, anticorpo anti-CD19, colpisce una gamma più ampia di cellule B - che si ritiene siano le cellule chiave nella patogenesi dell'NMO - rispetto ai farmaci anti-CD20, ha detto Cree.

Nello studio N- MOmentum (1,2) sono stati arruolati 230 pazienti con NMO (94% positivi per l'anticorpo AQP4) con un punteggio della scala dello stato di disabilità estesa (EDSS) di 8,0 o meno, 174 dei quali sono stati assegnati in modo casuale a inebilizumab (due dosi da 300 mg somministrate per infu-

sione endovenosa nei giorni 1 e 15) e 56 al placebo. Sono state programmate ulteriori dosi ogni 6 mesi per mantenere la deplezione delle cellule B.

Lo studio è stato interrotto prima del completo arruolamento a causa di una chiara dimostrazione di efficacia e tutti i pazienti sono stati quindi passati al trattamento attivo in aperto. I risultati hanno mostrato che il 12% dei pazienti trattati con inebilizumab ha avuto un attacco contro il 39% del gruppo placebo (hazard ratio 0,27; p <0,0001). Il numero necessario da trattare (number-needed-to-treat, NNT) era 3,73.

Il peggioramento della disabilità nel punteggio EDSS si è verificato nel 16% dei pazienti inebilizumab rispetto al 34% del placebo (odds ratio 0,37; p = 0,0049). Inebilizumab è stato anche associato a riduzioni delle lesioni RM attive (rate ratio) 0,56; p = 0,0034) e ai ricoveri (RR 0,28; p = 0,01).

Eventi avversi si sono verificati nel 72% dei pazienti inebilizumab e nel 73% dei pazienti placebo, mentre eventi avversi gravi si sono verificati solo nel 5% del gruppo inebilizumab e nel 9% del gruppo placebo. Nel gruppo in trattamento si sono verificati due decessi, che secondo i ricercatori non erano correlati al farmaco.

Nell'articolo su "Lancet", gli autori riportano che - sebbene il trattamento con inebilizumab abbia ridotto il rischio di attacchi di neurite ottica (6% vs 18% con placebo) - ciò non ha comportato un beneficio per la visione binoculare a basso contrasto (l'endpoint secondario principale correlato alla visione). «Questa osservazione suggerisce che il trattamento con inebilizumab potrebbe non ridurre la gravità dell'attacco di neurite ottica o facilitare il recupero» affermano gli autori.

Inoltre, riportano, poiché lo studio ha incluso pochi partecipanti sieronegativi AQP4, l'efficacia di inebilizumab in questo sottogruppo non ha potuto essere determinata. «Sebbene siano necessari dati di efficacia e sicurezza a più lungo termine, i risultati positivi osservati con inebilizumab e l'emergere di altre terapie in fase di sviluppo hanno il potenziale per fornire un'utile gamma di opzioni di trattamento e stabilire un nuovo panorama terapeutico per la NMO» concludono i ricercatori.

I limiti della ricerca rilevati in un editoriale di commento

Alcuni limiti dello studio N-MOmentum sono evidenziati in un editoriale di commento (3) da **Elizabeth Silbermann** e **Dennis Bourdette**, dell'Oregon Health & Science University di Portland. Gli editorialisti affermano che il periodo di follow-up di sicurezza di 12 mesi è troppo breve per valutare adeguatamente i rischi a lungo termine di infezioni opportunistiche, neoplasie secondarie o ipogammaglobulinemia prolungata.

«Il monitoraggio a lungo termine è cruciale, soprattutto alla luce delle due morti riportate nello studio» scrivono. Silbermann e Bourdette sottolineano inoltre che i clinici si chiederanno se inebilizumab offra benefici terapeutici rispetto a rituximab, che è una terapia di base per NMO e disponibile a un prezzo molto più economico. Peraltro, suggeriscono che, mirando alle cellule CD19, inebilizumab potrebbe fornire un attacco più mirato agli autoanticorpi patologici preservando l'immunità umorale generale.

Inebilizumab è solo uno dei numerosi nuovi farmaci per NMO. Gli altri sono eculizumab, un inibitore del complemento, e due anticorpi IL-6: satralizumab e tocilizumab . Anche per tutti questi agenti, che mostrano alti livelli di efficacia nei confronti di NMO, sono stati presentati nuovi dati alla riunione ECTRIMS.

«Finora, eculizumab sembra avere un'efficacia forse leggermente migliore, con una soppressione del 90% degli attacchi, ma dobbiamo essere molto cauti nei confronti incrociati tra studi» ha commentato Cree. Eculizumab è stato recentemente approvato per l'uso in NMO sia negli Stati Uniti che in Europa. Inebilizumab e satralizumab si stanno avvicinando al mercato e tocilizumab è già disponibile in commercio per altre indicazioni ma non è concesso in licenza per la NMO.

Bibliografia

1) 35th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) 2019: Abstract 139. Presented September 12, 2019.

2) Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. Lancet, 2019 Sep 5. doi:10.1016/S0140-6736(19)31817-3. [Epub ahead of print]

Leggi

3) Silbermann E, Bourdette D. A new era for neuromyelitis optica spectrum disorder. Lancet, 2019 Sep 5. doi:10.1016/S0140-6736(19)31878-1. [Epub ahead of print]

Leggi

TANGO, primo studio testa a testa tra tocilizumab e azatioprina nel trattamento dei NMOSD

Tocilizumab – anticorpo monoclonale umanizzato inibitore dell'interleukina-6, impiegato nel trattamento dell'artrite reumatoide e dell'artrite idiopatica giovanile sistemica - ha superato per efficacia l'azatioprina nel trattamento dei disturbi dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD) nel primo studio testa a testa, secondo nuovi dati riportati a Stoccolma, durante il congresso annuale del Comitato europeo per il trattamento e la ricerca nella sclerosi multipla (ECTRIMS 2019).

Il trial TANGO (tocilizumab versus azathioprine in highly relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders), ha spiegato l'investigatore senior **Fu-Dong Shi**, dell'Ospedale Generale dell'Università Medica di Pechino, ha monitorato il tempo alla prima recidiva NMOSD nei pazienti randomizzati a tocilizumab o azatioprina.

Dopo 60 settimane di partecipazione allo studio testa a testa, l'86% dei pazienti trattati con tocilizumab è rimasto libero da ricadute, rispetto al 56,9% di quelli trattati con azatioprina.

Entro 90 settimane di terapia, il tasso senza recidive si è mantenuto sull'86% per quelli trattati con tocilizumab, rispetto al 48,1% per quelli trattati con azatioprina, per una riduzione relativa del 76,4% del rischio di recidiva. I pazienti con concomitante malattia autoimmune hanno riscontrato particolari benefici dal tocilizumab rispetto all'azatioprina.

Tra i pazienti trattati con tocilizumab, il 78,8% di quelli con concomitanti malattie autoimmuni è rimasto libero da recidiva a 90 settimane, un tasso che non differiva significativamente da quello osservato in quelli senza altre malattie autoimmuni. Tuttavia, il 22,3% di quelli con concomitanti malattie autoimmuni che hanno ricevuto azatioprina è rimasto libero da recidiva a 90 settimane, rispetto al 63,5% di quelli senza malattia autoimmune.

Shi ha spiegato che c'erano prove limitate del vantaggio di nuove terapie modificanti la malattia (DMT) rispetto a farmaci meno recenti come l'azatioprina per il trattamento dei NMOSD.

Confronto tra un DMT e un farmaco tradizionale

Pertanto, ha detto, lui e altri ricercatori del Chinese Medical Network for Neuroinflammation (CMNN), incluso il primo autore **Chao Zhang**, hanno avviato uno studio randomizzato, multicentrico, in aperto che ha confrontato tocilizumab con azatioprina per NMOSD altamente recidivante.

Sono stati arruolati 118 pazienti. Per partecipare, i pazienti hanno dovuto soddisfare i criteri di consenso internazionale del 2015 per NMOSD e dovevano avere avuto almeno due recidive nell'ultimo anno o tre recidive negli ultimi 2 anni.

Dopo un periodo di washout, i partecipanti sono stati randomizzati in proporzione 1: 1 a ricevere azatioprina orale giorna-

liera alla dose di 2-3 mg/kg o tocilizumab per via endovenosa alla dose di 8 mg/kg ogni 4 settimane. I partecipanti hanno continuato il regime assegnato per almeno 60 settimane.

MoAb vantaggioso per efficacia e sicurezza

Gli endpoint secondari includevano la progressione della disabilità confermata a 12 settimane. Qui, il 35,8% di quelli trattati con azatioprina ha visto una progressione della disabilità, rispetto al 9,9% con tocilizumab, per una riduzione del rischio relativo del 72,5%. I titoli sierici di acquaporina 4-IgG sono ulteriormente diminuiti per coloro che assumevano tocilizumab.

In termini di sicurezza, l'83% di quelli trattati con azatioprina e il 61% di quelli trattati con tocilizumab ha avuto un evento avverso correlato al trattamento, come determinato dalla valutazione dello sperimentatore.

Circa la metà dei pazienti di ciascun gruppo ha manifestato eventi avversi moderati e circa il 90% ha avuto eventi avversi lievi in ciascun gruppo. Tuttavia, ci sono stati il doppio di eventi avversi gravi tra quelli che assumevano azatioprina. C'è stata inoltre una morte correlata a NMOSD in ciascun gruppo.

Le analisi dei sottogruppi hanno esaminato i punteggi di disabilità al basale, il numero di recidive precedenti, la durata della malattia e l'età alla randomizzazione. Nessuna di queste variabili ha fatto la differenza nelle prestazioni statisticamente migliori di tocilizumab rispetto all'azatioprina, con rapporti di rischio compresi tra 0,076 e 0,343 a favore di tocilizumab in tutti i sottogruppi.

I pazienti erano quasi tutti di sesso femminile (92% in totale), con circa 47 anni di età al basale e una storia di 6 anni di NMOSD. Complessivamente, l'83% della coorte aveva sperimentato neurite ottica nei 2 anni precedenti e il 94% aveva avuto mielite acuta. Altre manifestazioni di NMOSD, come la sindrome acuta del tronco encefalico e la sindrome cerebrale sintomatica, erano molto meno frequenti e si erano verificate tra il 4% e il 30% dei pazienti.

La maggior parte dei questi (71%) aveva assunto corticosteroidi orali prima del periodo di washout e il 34% aveva assunto micofenolato mofetil. L'azatioprina è stata assunta dal 44% dei pazienti al basale.

Ulteriori dati acquisiti durante lo studio TANGO sono in fase di analisi e saranno riportati successivamente, ha affermato il Dr. Shi. Questi includono la tomografia a coerenza ottica e i potenziali evocati visivi; l'imaging a risonanza magnetica del cervello, del midollo spinale e del nervo ottico; il monitoraggio delle sottopopolazioni di cellule B sieriche. Ha aggiunto che i ricercatori stanno continuando un follow-up a lungo termine nel mondo reale della coorte di pazienti TANGO.

Shi ha riconosciuto che il trial TANGO era limitato dalla mancanza di un comitato indipendente per il monitoraggio dei dati e dal disegno in aperto dello studio.

Bibliografia

Zhang C, et al. Tocilizumab versus Azathioprine in highly relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders (TANGO): a head-to-head comparative study. ECTRIMS 2019, Stockholm. Abstract: 140.

Leggi

ALTRE NEWS

Altri video da ECTRIMS

SM, dai livelli sierici del neurofilamento leggero possibili indicazioni della fase prodromica

Ai pazienti con SM dovrebbero essere raccomandati integratori di vitamina D?

Altri video da ECTRIMS

Prof. Carlo Pozzilli

Sclerosi multipla, miglioramento cognitivo grazie alla fampridina

GUARDA IL VIDEO

Dott. Luca Prosperini

Complicanze infettive dovute al trattamento nei pazienti con sclerosi multipla, come comportarsi?

GUARDA IL VIDEO

Dott. Luca Prosperini

Sclerosi multipla, confronto tra strategie di trattamento

GUARDA IL VIDEO

SM, dai livelli sierici del neurofilamento leggero possibili indicazioni della fase prodromica

I livelli di neurofilamento leggero sierico (NfL) appaiono aumentati 6 anni prima dell'inizio clinico della sclerosi multipla (SM): lo dimostra uno studio caso-controllo del personale militare statunitense in servizio attivo. I risultati sono stati comunicati a Stoccolma, nel corso del Congresso ECTRIMS, e pubblicati contemporaneamente su "JAMA Neurology".

Nei campioni di siero prelevati una mediana di 6 anni prima dell'insorgenza clinica della malattia, i livelli di NfL erano più alti nelle persone che alla fine avevano sviluppato la SM rispetto ai controlli abbinati (mediana 16,7 pg/mL contro 15,2 pg/mL, P = 0,04), ha riportato **Kjetil Bjornevik**, della Harvard T.H. Chan School of Public Health di Boston.

Danni neuroassonali prima dell'insorgenza dei sintomi

«La SM può avere una fase pre-sintomatica o prodromica della durata di diversi anni e il danno neuroassonale può verificarsi già durante questa fase» ha dichiarato Bjornevik. I processi patologici nella SM probabilmente iniziano prima che i pazienti manifestino i loro primi sintomi, ma si sa poco su questa fase, come per esempio quanto duri e cosa succeda durante la stessa, ha spiegato Bjornevik.

All'esordio della malattia, per esempio, i pazienti hanno spesso lesioni del sistema nervoso a diversi stadi di evoluzione, indicativi del fatto che eventi demielinizzanti subclinici potrebbero essersi verificati in passato.

Le lesioni accidentali della sostanza bianca osservate nella sindrome radiologicamente isolata possono verificarsi anni prima dell'insorgenza della SM, ha aggiunto, e i pazienti con SM spesso riportano sintomi e disturbi clinici al loro medico di famiglia fino a 10 anni prima della diagnosi della malattia. Questi però sono marcatori indiretti, ha osservato Bjornevik: non è chiaro se rappresentino veramente una fase prodromica della SM.

Il disegno dello studio caso-controllo

In questo studio caso-controllo nidificato, Bjornevik e colleghi hanno valutato la catena leggera del neurofilamento sierico, un marcatore specifico della degenerazione neuroassonale, come potenziale indicatore di una fase pre-sintomatica della SM.

Hanno studiato il personale militare americano in servizio attivo che aveva almeno un campione di siero conservato nel Repository Serum del Dipartimento della Difesa, identificando 245 pazienti con SM da campioni del 2010 e del 2011.

L'età media di questi pazienti era 27,5 anni al basale e il 76,7% erano uomini. Le concentrazioni sieriche di NfL sono state misurate usando un test ultrasensibile a matrice a singola mo-

lecola (Simoa). I ricercatori hanno valutato due gruppi di pazienti con SM da questa coorte.

«Nel primo gruppo, abbiamo selezionato in modo casuale 30 pazienti con SM di cui era stato raccolto un campione prima dell'insorgenza della SM, e uno poco dopo, con l'insorgenza della SM definita come "primi sintomi della malattia"» ha detto Bjornevik.

Il gruppo avrebbe potuto aiutare a determinare se l'NfL fosse elevato nel periodo dei primi sintomi della SM, ha osservato. Nel secondo gruppo, hanno selezionato casualmente 30 pazienti con SM che avevano due campioni precedenti all'insorgenza di malattia, uno raccolto da 2 a 5 anni prima della diagnosi e uno più di 5 anni prima della stessa.

«Lo scopo di questo gruppo era quello di stabilire se l'NfL era elevato anni prima dei primi sintomi della SM» ha spiegato Bjornevik. Inoltre, i ricercatori hanno selezionato un controllo sano per ciascun caso di SM, abbinato per età, genere, etnia e data approssimativa della raccolta del campione.

Significativo aumento del marcatore al momento dell'insorgenza di malattia

Nel primo gruppo, i livelli sierici di NfL erano significativamente elevati in entrambi i punti – a una mediana di 1 anno prima dell'insorgenza della SM e a una mediana di 1 anno dopo l'insorgenza della SM - rispetto ai controlli corrispondenti.

«I livelli di NfL sono aumentati notevolmente nei casi di SM intorno al momento dell'insorgenza della SM, rispetto ai livelli dei controlli corrispondenti, e quindi sembravano essere un marker sensibile per cogliere il primo evento clinico della SM» ha dichiarato Bjornevik.

Nel secondo gruppo, i livelli di NfL erano più elevati sia nel primo campione pre-sintomatico - che è stato raccolto a una mediana di 6 anni (intervallo da 4 a 10 anni) prima dei primi sintomi della SM - sia nel secondo campione - che è stato raccolto a una mediana di 1 anno prima dei primi sintomi - rispetto ai controlli.

Questa differenza è aumentata quando le date di raccolta del campione sono diventate più vicine alla data di inizio della SM. Anche un aumento dei livelli NfL pre-sintomatici in una singola persona era collegato a un rischio più elevato di SM, ha osservato Bjornevik.

I limiti della ricerca

Lo studio ha diversi limiti: le dimensioni del campione erano piccole e i risultati riflettono in gran parte i dati ottenuti da uomini; non è noto se i risultati si applicano alle donne. Inoltre, se pure l'NfL è un marker di danno neuroassonale, non è specifico per la SM e altri fattori come una lesione cerebrale traumatica possono aver influito sugli esiti.

Sempre perché le dimensioni del campione erano piccole, infine, i ricercatori non sono stati in grado di valutare i valori di cut-off dei livelli sierici di NfL che potrebbero indicare l'inizio di una fase prodromica della SM.

Bibliografia:

Bjornevik K, Munger KL, Cortese M, et al. Serum Neurofilament Light Chain Levels in Patients With Presymptomatic Multiple Sclerosis. JAMA Neurol, 2019 Sep 13. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.3238. [Epub ahead of print]

Leggi

Ai pazienti con SM dovrebbero essere raccomandati integratori di vitamina D?

Che la vitamina D sia importante per la salute è nota da qualche centinaio di anni. Lo stesso concetto sembra valere quindi per i pazienti con sclerosi multipla (SM). Il punto centrale è il fabbisogno della supplementazione. Due importanti studiosi ne hanno discusso a Stoccolma, in una sessione dell'ECTRIMS 2019.

Al quesito se «i pazienti con SM debbano essere avvisati di assumere vitamina» Alberto Ascherio, ricercatore e professore presso la Harvard TH Chan School of Public Health di Boston, risponde senza mezzi termini affermativamente. Più sfumata la posizione di Ellen Mowry, ricercatrice e docente di neurologia alla Johns Hopkins University di Baltimora, che si dice d'accordo con Ascherio ma aggiunge «a dosi moderate».

Dr.ssa Serena Ruggieri

Stile di vita nella sclerosi multipla, quanto incide sulla disabilità e sulla fatica?

GUARDA IL VIDEO

Due studi fondamentali in favore della supplementazione

Nella sua presentazione, Ascherio ha messo in evidenza due studi fondamentali in cui i ricercatori hanno dimostrato che esiste un legame inverso tra vitamina D e rischio di SM.

I dati aggregati tratti da due grandi studi, il Nurses' Health Study (NHS) e il Nurses' Health Study II (che avevano coinvolto più di 187.000 donne) hanno portato all'unico studio prospettico che ha esaminato il legame tra l'assunzione di vitamina D e il rischio di SM.

I risultati hanno mostrato che le donne con il più grande apporto complessivo di vitamina D (circa 700 UI/ die, sia dalla dieta che dagli integratori) avevano circa il 33% in meno di probabilità di sviluppare SM rispetto a quelle con un apporto più basso (circa 60 UI/die).

Ascherio ha mostrato che, a differenza della vitamina D proveniente dalla dieta (che non aveva alcuna associazione significativa), le donne che assumevano integratori di vitamina D (400 UI/die o più) avevano un rischio ridotto del 41% di sviluppare SM rispetto alle non utilizzatrici. In un altro studio chiave (Munger KL, et al. JAMA, 2006), i ricercatori hanno fatto misure ripetute nel tempo dei livelli sierici di vitamina D in oltre 7 milioni di uomini e donne delle forze armate statunitensi.

Ancora una volta, gli individui con livelli più alti di vitamina D - misurati come 25(OH)D o 25-idrossivitamina D) erano meno inclini a sviluppare SM negli anni successivi, anche dopo aver controllato i dati per età, genere ed etnia. Questi risultati sono stati confermati anche in ampi studi condotti in Svezia e Finlandia, ha osservato Ascherio. «Questi dati hanno portato a chiedersi che cosa succeda nelle persone che hanno già la SM» ha detto il ricercatore.

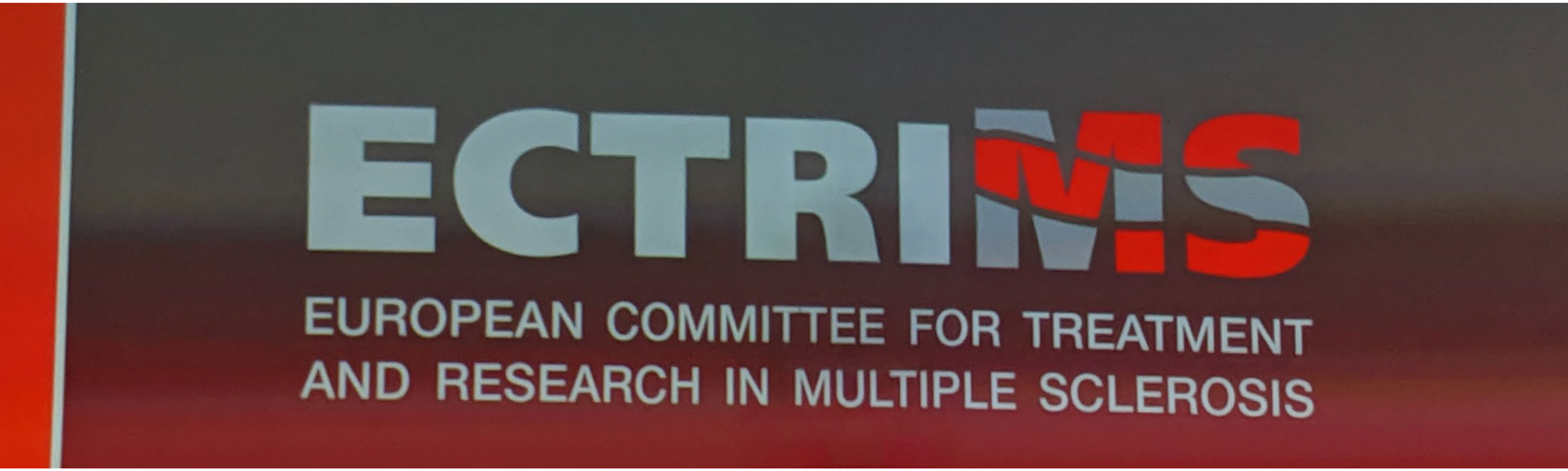
Trial randomizzati e controllati (RCT) per affrontare questa domanda affrontano «numerosi ostacoli» che hanno portato a limitazioni e incertezze, ha affermato Ascherio. «Questo perché le persone con SM, a causa dei loro sintomi, possono cambiare il loro comportamento. Gli individui con malattie più gravi hanno meno probabilità di andare in spiaggia o esporsi alla luce UV oppure possono cambiare la loro dieta e, in particolare, possono assumere integratori di vitamina D». Inoltre, i pazienti con SM possono modificare il trattamento, fatto che potrebbe far scomparire i sintomi principali o associarsi a effetti collaterali.

Ulteriori dati a supporto dei vantaggi dell'integrazione

Ascherio è stato coinvolto in uno studio osservazionale, che considera uno dei migliori elementi di prova disponibili a favore dell'uso di integratori di vitamina D. «Abbiamo avuto l'opportunità unica di esaminare i livelli di vitamina D molto presto nel corso della malattia, al momento dei primi sintomi di demielinizzazione» ha affermato.

Nello studio, le concentrazioni sieriche di 25(OH)D (ciò che è tipicamente misurato in un esame del sangue) sono state valutate nei primi due anni nelle persone che hanno avuto il loro primo attacco neurologico o sindrome clinicamente isolata (CIS). I ricercatori hanno quindi esaminato ciò che è accaduto nel decorso della malattia a lungo termine a intervalli di tre, cinque e 11 anni.

I primi risultati, pubblicati nel 2014 , hanno mostrato che entro il primo anno di CIS, le persone con alti livelli di vitamina D «avevano un rischio notevolmente più basso di nuove lesio-



ni attive, inferiore aumento dell'EDSS [livello di disabilità] e minore perdita di volume del cervello» ha riportato Ascherio, suggerendo che anche i livelli di vitamina D sono «importanti nelle persone con SM».

A suo avviso, un aumento dei livelli sierici di vitamina D da meno di 50 nmol/L a 100 nmol/L (o superiore) offre un beneficio clinicamente significativo. Ma come può una sperimentazione clinica testare correttamente questa ipotesi?

Un piccolo studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto in Finlandia, in cui i pazienti hanno ricevuto 20.000 UI/settimana (circa 3.000 UI/die) di vitamina D3 orale come trattamento aggiuntivo all'interferone beta-1b (la loro concentrazione mediana di vitamina D era di 50 nmol/L) ha mostrato una riduzione significativa del numero di lesioni cerebrali attive e trend a favore del gruppo vitamina D.

Le associazioni statisticamente significative erano però difficili da ottenere, ha fatto notare Ascherio, perché lo studio era troppo «sottodimensionato», dati i pochi pazienti arruolati (circa 65). Tuttavia, a suo parere, vi era «un chiaro vantaggio in termini di entità dell'effetto» coerente con studi precedenti. Da notare che 3.000 UI di vitamina D3 orale al giorno è «ciò che raccomando formalmente quando mi viene chiesto quanta vitamina D dovrebbero assumere le persone con SM» ha specificato Ascherio, in quanto con quella quantità, i livelli sierici vanno da 50 nmol/L a un minimo di 100.

Nessuno degli studi recenti o in corso si rivolge alla domanda chiave, secondo Ascherio, ovvero «che cosa dovremmo fare con i nostri pazienti quando la metà di loro ha livelli sierici di vitamina D inferiori a 50 nmol/L. Quindi, siamo lasciati in una situazione in cui è necessario prendere una decisione basata su prove incomplete, basate sul nostro miglior giudizio».

Per quanto riguarda la sicurezza, alti livelli di integratori di vitamina D possono essere tossici ma, secondo il ricercatore, una dose di 3.000 UI al giorno «è completamente sicura, non ci sono prove di effetti collaterali significativi e la probabilità di dare un beneficio può attestarsi all'80%» anche se non si conosce il livello di vitamina D del paziente.

La versione di Mowry

All'ECTRIMS, Ellen Mowry ha esposto i pro e i contro dell'uso di routine dei supplementi di vitamina D nella pratica clinica e ha spiegato perché lei consiglia ai pazienti di assumere basse dosi di integratori. La neurologa si è dapprima concentrata sull'associazione tra rischio di SM, vitamina D ed esposizione alla luce UV.

Mowry ha enfatizzato i dati di uno studio australiano del 2011 che mostra che «sono proprio le misure di luce UV, indicatrici di esposizione al sole, che sembrano essere più rilevanti per il rischio di SM, con un'associazione molto più forte tra dosi cumulative più elevate di luce UV e probabilità più basse di SM successiva, rispetto alle stime dell'effetto per i livelli di vitamina D».

Un altro fattore importante da tenere in considerazione è l'etnia, poiché i livelli di vitamina D «potrebbero non avere lo stesso significato tra etnie diverse» ha detto Mowry. In uno studio del 2018, i ricercatori hanno scoperto che i livelli di vitamina D nei caucasici erano associati al rischio di SM - con livelli di vitamina D più alti associati a minori probabilità di SM - ma tale associazione non era vera negli ispanici o nelle persone di colore.

Al contrario, «in tutti e tre i gruppi, l'esposizione al sole era legata al rischio di SM, essendo le maggiori quantità di esposizione ai raggi UV nel passato associate a una più bassa probabilità

di SM» ha detto Mowry. La specialista ha suggerito che ciò potrebbe essere giustificato da un metabolismo differente della vitamina D, visto che i risultati genetici suggeriscono che le persone di colore «potrebbero essere utilizzatrici più efficienti di vitamina D, per le quali quindi forse i livelli della stessa non sono così rilevanti».

Dalla metà degli anni 2000 «l'integrazione di vitamina D è diventata di tendenza nella SM» ha ricordato la neurologa, e molti «hanno iniziato a estrapolare i dati alla clinica per la SM, offrendo regolarmente ai pazienti vari gradi di vitamina D».

La stessa Mowry ha condotto uno studio, chiamato EPIC , in cui un gruppo di pazienti con SM recidivante è stato seguito per cinque anni al fine di determinare se lo stato della vitamina D fosse associato a lesioni infiammatorie nelle scansioni RM del cervello.

All'inizio dello studio (2004-2005), pochissimi pazienti con SM hanno riferito di assumere integratori di vitamina D, mentre cinque anni dopo «c'era una probabilità 8,5 volte maggiore di persone che riportavano un'integrazione di vitamina D». Per Mowry, ciò suggerisce che clinici e pazienti «avevano davvero preso sul serio questi studi sul rischio e li aveva interpretati a proprio vantaggio».

Effetti su recidive, infiammazione, volume cerebrale e disabilità

Mowry e un altro gruppo di ricerca in Australia hanno pubblicato studi che suggeriscono che livelli più alti di vitamina D sono associati a un minor rischio di ricaduta sia nei bambini che negli adulti, e soprattutto che «questa associazione era lineare». Inoltre, un follow-up di cinque anni dello studio EPIC ha mostrato un'associazione inversa tra i livelli di vitamina D

e gli esiti infiammatori della RM, con livelli più alti allineati con «una riduzione di circa il 15% nel rischio di nuove lesioni T2 e circa un terzo di riduzione del rischio di lesioni che accumulano il gadolinio».

Un piccolo studio pilota che ha testato gli effetti immunologici di dosi basse e alte di integratori di vitamina D ha anche mostrato che l'integrazione era associata a cambiamenti favorevoli nel pattern delle cellule immunitarie, con una riduzione delle cellule T che producono IL-17 e delle cellule T della memoria, coinvolte nell'infiammazione.

Per quanto riguarda gli altri risultati clinici, «rilevante anche per la popolazione di pazienti con SM è la disabilità a lungo termine ed è noto che i cambiamenti di volume del cervello - in particolare della materia grigia - possono essere prognostici per i successivi cambiamenti clinici per un lungo periodo di tempo» ha affermato Mowry. Nello studio STAyCIS, che ha valutato l'effetto dell'atorvastatina (farmaco ipocolesterolemizzante) in un piccolo gruppo di individui con CIS, livelli più alti di vitamina D «sono stati associati a una significativa conservazione del volume normalizzato della materia grigia» ha aggiunto.

In modelli animali, l'integrazione di vitamina D era anche associata a una minore perdita di fibre nervose. Al contrario, l'evidenza di un recente studio preclinico suggerisce che esiste un «punto debole» per le dosi di vitamina D, poiché un'alta dose aggrava l'autoimmunità del sistema nervoso centrale.

Gli animali da sperimentazione che hanno ricevuto una dose standard di vitamina D avevano punteggi clinici di malattia più bassi, ma quelli che avevano ricevuto dosi molto elevate (associate a livelli di calcio in eccesso) avevano effettivamente risultati clinici peggiori. «Nel nostro studio EPIC, inoltre, non abbiamo trovato che i livelli di vitamina D fossero associati a variazioni del volume del cervello nel corso dello studio di 5 anni, quindi forse ciò che abbiamo visto nel gruppo CIS ha avuto implicazioni diverse» ha specificato Mowry.

Risultati simili sono stati osservati in pazienti arruolati nello studio SPRINT-MS, che ha valutato l'efficacia di ibudilast nel trattamento della SM progressiva; i dati hanno mostrato che «i livelli di vitamina D non sembravano essere associati a disabilità significative e risultati clinici di imaging».

Dosi più basse secondo la neurologa

Gli studi completati che hanno testato la vitamina D3 come terapia aggiuntiva all'interferone beta-1a - come gli studi SOLAR e CHOLINE - non hanno raggiunto i loro obiettivi primari. «Ci sono alcuni trial in corso, ma dobbiamo ancora attendere i loro risultati» ha detto Mowry. Nel frattempo «siamo ancora lasciati con una domanda senza risposta, ma come clinici siamo ancora costretti a prendere una decisione quando stiamo parlando con un paziente di nuova diagnosi sulla necessità o meno di sostenere la supplementazione di vitamina D, e anche quale dose prendere e con quale frequenza».

In attesa di ulteriori prove, ha detto Mowry, tendo a «fare una modesta integrazione di persone con bassi livelli di vitamina D e invece di dare un consiglio generico su una determinata dose per un individuo, di solito mi rivolgo a un target di livelli di vitamina D, in genere tra 40 e 60 ng/mL». Secondo Mowry, 40-60 ng/mL sono i livelli più supportati dai dati osservativi. «Per i miei pazienti, ciò significa che in genere hanno bisogno di una quantità compresa tra 2.000 UI e 5.000 UI al giorno, e fintanto che non hanno cambiamenti nel loro dosaggio per peso, lo ricontrollerei a tre mesi, e se hanno raggiunto il target dovrebbero proseguire».

Questo controllo è importante, poiché i pazienti con SM non sembrano metabolizzare la vitamina D in modo efficiente come le persone sane, ha sottolineato Mowry. Sul tema della sicurezza, il neurologo ha affermato che non ci sono prove che dosi più elevate siano utili e che in realtà possano essere considerate potenzialmente dannose. «Mega-dosi di vitamina D probabilmente non sono sicure, in base a ciò che sappiamo dalla popolazione generale e non sappiamo degli effetti a lungo termine» ha rilevato. «Quindi, in genere non raccomando dosi molto alte e intermittenti di vitamina D, ma tendo a seguire una raccomandazione giornaliera più bassa».

Bibliografia

Ascherio A. MS patients should be advised to take vitamin D for MS. ECTRIMS 2019. Stockholm. Abstract: 27.

Leggi

MERCK

La **Sclerosi Multipla** (SM) è una malattia che colpisce circa 2,3 milioni di persone nel mondo e 118.000 in Italia, principalmente tra i 20 e i 40 anni.
Anche nel 2019, **Merck** conferma il suo impegno più che ventennale nella Sclerosi Multipla, con nuove soluzioni terapeutiche e servizi innovativi per le persone con SM e coloro che se ne prendono cura.

Nuovi orizzonti nella sclerosi multipla

Fonti:
National MS Society. https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/MS-FAQ-s#question-How-many-people-have-MS (Ultima visita 8 maggio 2019)
AISM Associazione Italiana Sclerosi Multipla. Barometro della Sclerosi Multipla 2018

IT/NONNI/0519/0012 15/05/2019

In Italia oltre ***122.000*** *persone con sclerosi multipla,*
più di ***1 milione*** *con morbo di Alzheimer.*
120 anni *di coraggio nella ricerca.*

Per noi la storia delle neuroscienze non è questione di numeri, ma di persone.

120 ANNI Roche Italia | A fianco degli italiani. Da 120 anni.

Perché sappiamo che dietro ogni numero c'è una storia. La nostra, lunga 120 anni, contribuisce al progresso della scienza per diagnosticare, prevenire e trattare numerose patologie. Ogni giorno ci impegniamo per fare la differenza nella vita delle persone con malattie neurologiche, particolarmente quelle infiammatorie, degenerative, neuromuscolari e del neurosviluppo: dalla sclerosi multipla alle malattie di Alzheimer, di Parkinson e di Huntington, dall'atrofia muscolare spinale alla distrofia muscolare di Duchenne e all'autismo. Per noi regalare una nuova pagina alla storia di ogni persona è importante.

Roche

La sequenza di lettere ACGT – Adenosina, Citosina, Guanina, Timina – descrive la struttura primaria del DNA, su cui si concentra la ricerca biomolecolare.

Il paziente è nel nostro codice genetico.

Sclerosi Multipla, Atrofia Muscolare Spinale, Alzheimer, Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali, Artrite Reumatoide, Psoriasi. Ci sono malattie croniche invalidanti molto impegnative da affrontare per i pazienti e le loro famiglie. Ma ci sono anche nuove frontiere nella ricerca: la terapia genica, i farmaci biosimilari. A queste si dedica Biogen, per dare risposte innovative e sostenibili e cambiare davvero la vita delle persone.

Fondata nel 1978, Biogen è da 40 anni all'avanguardia nell'ambito delle biotecnologie applicate alle neuroscienze.

WWW.BIOGENITALIA.IT

Caring Deeply, Working Fearlessly, Changing Lives.™

Biogen

PHARMASTAR

www.pharmastar.it
Registrazione al Tribunale di Milano
n° 516 del 6 settembre 2007

EDITORE

MedicalStar
Via San Gregorio, 12 - 20124 Milano
info@medicalstar.it - www.medicalstar.it

DIRETTORE RESPONSABILE

Danilo Magliano

PROGETTO E GRAFICA

Francesca Bezzan
www.franbe.it

AVVERTENZE PER I LETTORI

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere copiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'Editore.

L'Editore declina ogni responsabilità derivanti da errori od omissioni in merito a dosaggio o impiego di medicinali o dispositivi medici eventualmente citati negli articoli e invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza delle informazioni, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

HANNO REALIZZATO LO SPECIALE

Emilia Vaccaro
Medical writing e coordinamento editoriale

Arturo Zenorini
Medical writing

SEGUICI SU

REDAZIONE@PHARMASTAR.IT

PHARMASTAR
il Giornale online sui Farmaci

WWW.PHARMASTAR.IT