

ECTRIMS 2016

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

Londra, 14-17 settembre 2016

PDF INTERATTIVO



**70 PAGINE
7 INTERVISTE
23 ARTICOLI**

INDICE

- Edizione 2016 del congresso ECTRIMS 4
- 12,6 milioni di euro assegnati a 3 progetti di ricerca sulle forme progressive di sclerosi multipla. Italia in primo piano 5
- Sclerosi multipla progressiva, maxi finanziamento al San Raffaele per creare network internazionale 9
- Sclerosi multipla, l'efficacia del trapianto di staminali si mantiene fino a 5 anni 12
- Sclerosi multipla nei bambini fortemente associata a problemi psichiatrici e viceversa 15
- A volte ritornano. Tutto fa pensare a un finale positivo per cladribina 17
- Verifica dal San Raffaele: score MAGNIMS predice la risposta a 3 anni anche a glatiramer acetato 21
- Sole e vitamina D: influsso su sclerosi multipla precoce risente del tempo e dei comportamenti mutati 23
- Proteina neuronale possibile biomarcatore di sclerosi multipla 25
- Deficit di vitamina D e fumo possono aumentare la disabilità nella sindrome clinicamente isolata 27
- Sclerosi multipla, effetti di alemtuzumab mantenuti a sei anni 29
- Meglio colpire subito con farmaci potenti. Lo dimostra studio con cladribina 32
- Glatiramer acetato, dall'analisi di ampi database conferme su qualità di vita e uso in gravidanza 36
- Daclizumab, nuove conferme di lunga assenza di malattia (neda) 41
- Dimetilfumarato, le conferme arrivano dalla real life 45
- Strategia scalare vs induzione del trattamento. Esperti a confronto 47
- Fampridina migliora la velocità di cammino, ma anche la mobilità e altre misure di funzionalità motoria 50
- Conferme a 10 anni dell'attività di fingolimod 52
- Merck annuncia i vincitori del grant for multiple sclerosis innovation 2016 54
- Conferme per ocrelizumab nella recidivante remittente e primariamente progressiva 57
- Ozanimod mantiene l'efficacia a 96 settimane 59
- Sequenze retrovirali nel genoma causa di sclerosi multipla, studio con raltegravir non convince 61
- Sclerosi multipla secondariamente progressiva, promette bene siponimod in fase III 63





ECTRIMS
EUROPEAN COMMITTEE FOR TREATMENT
AND RESEARCH IN MULTIPLE SCLEROSIS

32nd CONGRESS
OF THE EUROPEAN COMMITTEE
FOR TREATMENT AND RESEARCH
IN MULTIPLE SCLEROSIS

AND
21st ANNUAL CONFERENCE
OF REHABILITATION IN MS

14 - 17 SEPTEMBER 2016
LONDON, UNITED KINGDOM

WELCOME TO ECTRIMS 2016



I. N. S. A. ITALIA
SERVIZIO ESPRESSO
www.ginsatrasp

EDIZIONE 2016 DEL CONGRESSO (ECTRIMS)

I maggiori esperti di sclerosi multipla a livello internazionale si sono riuniti a Londra dal 14 al 17 settembre 2016 per la 32° edizione del Congresso dell'European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), un'organizzazione scientifica estesa a livello europeo con la missione di studiare e trovare nuove terapie contro la sclerosi multipla.

Abbiamo pensato di raccogliere in un quaderno le principali novità annunciate nel corso del congresso, per renderle disponibili a tutti gli specialisti ed esperti del settore, ma anche a chiunque fosse interessato a questa malattia.

Al congresso sono stati presentati numerosi studi sulla patogenesi della malattia e sui diversi processi coinvolti, ancora oggi non del tutto noti. In particolare, numerose relazioni hanno trattato il tema del ruolo dei linfociti T e dei linfociti B e delle nuove acquisizioni in questo ambito.

Si è parlato di diagnosi e dell'importanza di riconoscere la malattia fin dalle prime fasi, per iniziare il trattamento il più precocemente possibile. A questo proposito, in diverse sessioni gli esperti si sono confrontati su quale sia la migliore strategia per iniziare il trattamento: con la cosiddetta strategia di induzione o con la terapia graduale. Diversi studi sono stati presentati a favore di uno o dell'altro approccio terapeutico.



GUARDA IL VIDEO

Numerose relazioni e poster sono stati dedicati ai nuovi farmaci per la cura della malattia e alle nuove strategie terapeutiche, come il trapianto di cellule staminali. Al congresso è stato affrontato anche il tema delle forme pediatriche della malattia e dei nuovi approcci per predire la risposta ai trattamenti nel lungo periodo. Sono stati presentati studi che confermano l'efficacia dei farmaci già disponibili e studi di vita reale, molto importanti per analizzare l'efficacia dei trattamenti al di fuori degli studi clinici.

Elisa Spelta

12,6 MILIONI DI EURO ASSEGNATI A 3 PROGETTI DI RICERCA SULLE FORME PROGRESSIVE DI SCLEROSI MULTIPLA. ITALIA IN PRIMO PIANO

L'International Progressive MS Alliance (PMSA) - la collaborazione a livello mondiale focalizzata sulla ricerca per le forme progressive tra cui la Fondazione dell'Associazione Italiana Sclerosi Multipla è tra i fondatori e i principali finanziatori - ha assegnato il suo terzo Bando di ricerca, il **Collaborative Network Award** per un investimento complessivo di € 12.600.000: 4,2 milioni di euro a ciascun vincitore.

Il Bando è stato assegnato alle tre reti di ricerca globali di eccellenza che hanno lavorato insieme e dimostrato il potenziale per fare progressi cruciali nella comprensione della sclerosi multipla progressiva. e arrivare ad un trattamento per **un milione di persone in tutto il mondo con forme progressive di SM, 25 mila solo in Italia, ancora orfane di cura.**

“L'eccellenza della ricerca italiana sulla SM, al cui sviluppo l'Associazione Italiana SM attraverso la sua Fondazione ha contribuito in maniera significativa negli anni, è stata premiata” dichiara il professor **Mario Alberto Battaglia** presidente della Fondazione Italiana Sclerosi Multipla e membro dell'Executive Committee della Progressive MS Alliance.

L'Italia è uno dei tre vincitori al Bando con un gruppo di ricerca internazionale coordinato da **Gianvito Martino**, direttore della Divisione di Neuroscienze dell'IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano.

Il progetto italiano è “BRAVEinMS - Bioinformatica e riprogrammazione di cellule staminali per lo sviluppo di una piattaforma



[!\[\]\(830769b31eeeaca920791081939ff8ba_img.jpg\) GUARDA IL VIDEO](#)

in vitro per scoprire nuovi trattamenti per la SM progressiva” e **prevede la collaborazione 13 gruppi di ricercatori provenienti da 8 Centri di ricerca di tutto il mondo.** Il bando di 4,2 milioni di euro ha una durata di 4 anni.

«In quattro anni – spiega Martino– vogliamo arrivare a identificare con buona sicurezza almeno una molecola che possa essere sperimentata come trattamento per la forma progressiva di SM, ad oggi priva di cure, e garantire a tante persone una vita migliore, meno segnata dalla disabilità che continua ad aggravarsi. Cerchiamo, in particolare, molecole con capacità neuroprotettive e rimielinizzanti. Cerchiamo, insomma, molecole capaci di proteggere il neurone danneggiato dalla SM e, possibil-

mente, di riattivare la capacità degli oligodendrociti delle persone con SM progressiva di produrre nuova mielina».

«BRAVEinMS vuole anche verificare se queste molecole ad attività neuroprotettiva e rimielinizzante si “nascondano” tra farmaci già autorizzati per l’uso nell’uomo ma in malattie diverse dalla SM. Un risultato positivo in questo senso aprirebbe la strada al “riposizionamento” di una molecola da una malattia all’altra». Come sottolinea **Marco Salvetti**, ricercatore del CENTERS, un centro di ricerca clinica sul riposizionamento di farmaci, fra i Progetti Speciali della FISM, «riposizionare un farmaco consente di ridurre i tempi e i costi della ricerca perché la sicurezza sull’uomo è, in gran parte, già nota e molte delle verifiche necessarie non devono essere ripetute».

Il gruppo Internazionale di ricerca. Oltre al gruppo americano di Sergio Baranzini dell’**University of San Francisco in California** che ha messo a punto il sistema bioinformatico, altri due centri italiani collaboreranno al progetto: Il primo è quello che nell’acronimo **CENTERS** che racchiude diversi gruppi di ricerca sparsi in tutto il nostro paese: Maria Pia Abbraccio e Ivano Eberini dell’Università di Milano, Cristina Agresti dell’Istituto Superiore di Sanità, Stefania Olla, del Consiglio Nazionale della Ricerca (CNR) e Marco Salvetti della Sapienza Università di Roma . Al secondo centro italiano, in realtà una azienda farmaceutica, l’**Istituto di Ricerche di Biologia Molecolare, IRBM** di Pomezia, appartiene il gruppo di ricerca di Vincenzo Summa.

Al network, inoltre, partecipano il gruppo canadese di Jack Antel (**McGill University, Montreal**) il gruppo condotto da Tania Kulm-



man (**Università di Muenster, Germania**), il gruppo di Frauke Zipp (**Università di Mainz, Germania**), quello di Norbert Goebels (**Università di Dusseldorf, Germania**) e il gruppo di Anne Marie Baron Van Evercooren e Brahim Nait Oumesmar (**Université Pierre Marie Curie, Hopital Pitié- Salpêtrière, Francia**). Una collaborazione di 13 gruppi di ricerca provenienti dall'Europa e dagli Stati Uniti

Collaborazioni e investimenti per far avanzare la ricerca sulla SM progressiva

L'Alleanza è la collaborazione a livello mondiale delle principali associazioni SM prima fra tutti la Associazione Italiana sclerosi multipla, che finanzia gli sviluppi nel campo della ricerca sulla

Box – Progressive MS Alliance

La Progressive MS Alliance è un'iniziativa internazionale senza precedenti che connette le risorse e gli esperti di tutto il mondo per trovare risposte e sviluppare soluzioni per porre fine alla SM progressiva. L'obiettivo dell'Alleanza è quello di accelerare lo sviluppo di nuovi trattamenti per la sclerosi multipla progressiva finanziando la ricerca migliore, ovunque esista. L'Alleanza è gestita dalle Associazioni SM di Stati Uniti, Canada, Italia, Australia e Regno Unito, e Federazione Internazionale SM (MSIF), ampliando il sostegno finanziario e di risorse da queste e altre organizzazioni, come le Associazioni SM di Danimarca e Spagna, Belgio e Olanda.

Inoltre, l'Alleanza ha recentemente promosso un nuovo modello di collaborazione tra Associazioni SM, Accademia e Industria (farmaceutica e biotecnologica) denominato Progressive MS Alliance Industry Forum. Grazie a questa iniziativa si potranno condividere conoscenze, risorse e investimenti finanziari per velocizzare lo sviluppo di terapie per fermare la progressione della malattia.

SM progressiva, comprese le terapie modificanti la malattia e il trattamento dei sintomi.

Il Collaborative Network Award è un Bando pluriennale con un finanziamento significativo per alimentare i network di ricercatori e istituzioni che hanno lavorato insieme e dimostrato il potenziale per fare progressi cruciali nella comprensione e nel trattamento della SM progressiva.

Per arrivare ai tre progetti vincitori del 'Collaborative Network Award', il viaggio è iniziato nel 2014, quando l'Alleanza ha finanziato 21 progetti di ricerca innovativi con il Bando Challenge Award. Nel 2015, l'alleanza ha finanziato altri 11 progetti con un Bando che ha portato ricercatori di tutto il mondo, specializzati in aree scientifiche diverse, a lavorare insieme per superare le barriere nella ricerca sulla SM progressiva (Collaborative Network Planning Grants). **Quasi 23 milioni di Euro sono stati investiti globalmente nella ricerca sulla SM progressiva.**

Questi Collaborative Network Awards sono mirati ad accelerare i progressi in:

- 1) Programmi di sviluppo di farmaci per identificare e validare target molecolari e cellulari e per lo screening di candidati farmacologici che possono essere farmaci riposizionati o nuovi farmaci utilizzati per la prima volta nell'uomo.
- 2) La scoperta, lo sviluppo e la validazione di nuovi o già esistenti biomarcatori biologici o di imaging
- 3) Avvio di studi clinici 'proof of concept' che comprendono, ma non si limitano a studi di rimielinizzazione, neuroprotezione e potenziamento della plasticità neurale.

Gli 11 progetti selezionati nel 2015 con il Bando 'Planning' hanno predisposto la proposta di ricerca per essere selezionati al Collaborative Network Award nel 2016.

Box – La collaborazione globale per affrontare le principali richieste della SM

Fino al 65% di coloro che vivono con la SM recidivante-remittente svilupperà la SM secondariamente progressiva, e il 15% presenta una diagnosi di sclerosi multipla primariamente progressiva sin dall'inizio, rendendo necessari come priorità sia la collaborazione e sia l'accelerazione del ritmo della ricerca globale per arrivare a sconfiggere la SM.

I tre progetti che hanno vinto il Collaborative Network Award si concentreranno sulle priorità chiave per trovare velocemente le risposte relative al trattamento della sclerosi multipla progressiva.

Progetto vincitore 1

Titolo del Progetto: Un biomarcatore di risonanza magnetica per la progressione di disabilità da usare nei trial clinici -An MRI biomarker for disability progression for use in clinical trials.

L'obiettivo generale di questo progetto è quello di sviluppare marcatori di risonanza magnetica di nuova generazione di progressione della malattia clinica nella SM progressiva da essere utilizzati come misure di outcome in studi clinici iniziali di fase 2.

Ricercatore principale:

Douglas Arnold, McGill University (Canada) in collaborazione con 16 gruppi di ricerca provenienti da varie parti del mondo, tra cui la professoressa Maria Pia Sormani dell'Università di Genova

Progetto vincitore 2

Titolo del Progetto: Bioinformatica e riprogrammazione di cellule staminali per lo sviluppo di una piattaforma in vitro per scoprire nuovi trattamenti per la SM progressiva (BRAVEinMS).

L'obiettivo di questo progetto è la costruzione di un innovativo sistema di selezione in vitro di molecole candidate a diventare terapia per le forme progressive di sclerosi multipla, attraverso l'utilizzo di sistemi bio-informatici e di biologia cellulare per identificare molecole che abbiano un ruolo neuro protettivo e terapeutico rispetto al danno neuronale e possibilmente un ruolo rimielinizzante rispetto al danno che la sclerosi multipla progressiva porta a carico degli oligodendrociti.

Ricercatore principale:

Gianvito Martino, Divisione di Neuroscienze dell' IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano, in collaborazione con 13 gruppi di ricerca provenienti dall'Europa e dagli Stati Uniti

Progetto vincitore 3

Titolo del Progetto: Sviluppo di una pipeline per la scoperta di nuovi farmaci per la sclerosi multipla progressiva .

L'obiettivo di questo progetto è quello di stabilire una base strutturale per identificare i meccanismi di patogenesi della malattia e candidati di farmaci terapeutici per la SM progressiva. Per raggiungere questo obiettivo è stato creato un team multidisciplinare che integra le competenze dell'industria farmaceutica con gruppi di ricerca provenienti da tre Paesi diversi nel mondo.

Ricercatore principale:

Francisco Quintana, Brigham and Women's Hospital (USA). In collaborazione con 7 gruppi di ricerca provenienti da Stati Uniti, Canada e Israele.

SCLEROSI MULTIPLA PROGRESSIVA, MAXI FINANZIAMENTO AL SAN RAFFAELE PER CREARE NETWORK INTERNAZIONALE

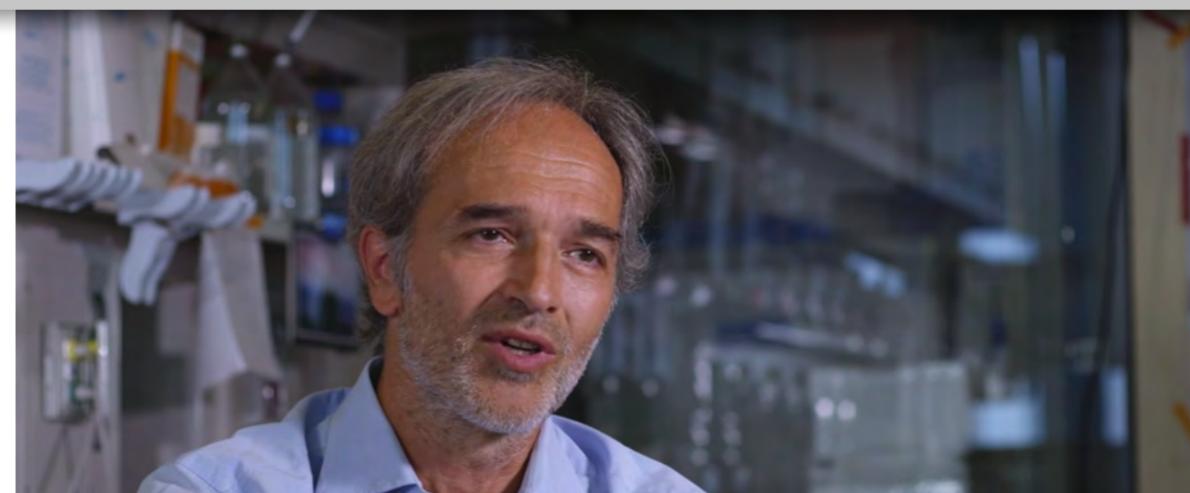
Gianvito Martino ha ottenuto un finanziamento pari a 4,2 milioni di euro per coordinare un progetto di ricerca (BRAVEinMS) che coinvolge laboratori in Europa, Stati Uniti e Canada, con un obiettivo ambizioso: trovare entro quattro anni molecole potenzialmente efficaci contro la sclerosi multipla progressiva, per cui oggi non esistono terapie.

Il bando viene assegnato in occasione del congresso di ECTRIMS (European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis) in corso a Londra.

Il finanziamento è stato assegnato dalla International Progressive MS Alliance – un'alleanza internazionale che riunisce le principali associazioni nazionali per la ricerca sulla sclerosi multipla progressiva, tra cui AISM (Associazione Italiana Sclerosi Multipla), uno dei membri fondatori – al termine di un bando competitivo a cui hanno partecipato i migliori centri di ricerca al mondo.

Questo finanziamento corona lo sforzo ventennale di comprensione e lotta alla malattia del professor Martino, direttore della Divisione di Neuroscienze dell'Ospedale San Raffaele, una delle 18 strutture di eccellenza del Gruppo San Donato, e docente all'Università Vita-Salute San Raffaele.

Gianvito Martino (Bergamo, 1962) dirige dal 1997 l'Unità di Neuroimmunologia e dal 2008 la Divisione di Neuroscienze dell'IRCCS Ospedale San Raffaele. È professore ordinario di Biologia applicata all'Università Vita-Salute San Raffaele e professore



Gianvito Martino

Gianvito Martino coordina il progetto premiato dall'International Progressive MS Alliance

 **GUARDA IL VIDEO**

onorario alla School of Medicine and Dentistry at Queen Mary University of London. Già Presidente dell'Associazione Italiana di Neuroimmunologia (AINI) e dell'International Society of Neuroimmunology (ISNI), ha fondato la European School of Neuroimmunology (ESNI) e la Global School of Neuroimmunology (GSNI).

La sclerosi multipla progressiva colpisce più di un milione di persone al mondo e presenta una degenerazione continua e a oggi inarrestabile della guaina mielinica, una guaina proteica che riveste gli assoni e garantisce la trasmissione del segnale nervoso tra i neuroni. La conseguenza è la lesione del tessuto cerebrale, con la progressiva perdita delle funzioni motorie,

l'insorgenza di problemi alla vista e di vari altri deficit cognitivi o neurologici. Purtroppo ad oggi per questa malattia non esiste una cura efficace.

L'idea alla base del progetto BRAVEinMS è quella di unire le migliori competenze a livello mondiale e le tecniche bioinformatiche e biotecnologiche più avanzate per accelerare la scoperta di un potenziale farmaco contro la malattia, in grado di proteggere le cellule nervose e favorire i meccanismi di riparazione della mielina. Il consorzio internazionale include l'Ospedale San Raffaele, l'Università degli Studi di Milano, l'Istituto Superiore di Sanità, il Consiglio Nazionale della Ricerca, la UCSF di San Francisco, l'Università La Sapienza di Roma, la McGill University di Montreal, l'Università Pierre et Marie Curie di Parigi, l'IRBM di Pomezia, l'Università di Mainz, l'Università di Münster e l'Università di Düsseldorf.

La ricerca di un potenziale farmaco per la sclerosi multipla si è già dimostrata una sfida difficile. Ma il progetto messo in campo oggi è innovativo sotto diversi punti di vista. Il primo è l'uso di un modello di analisi dei big data – genetici e clinici – sviluppato da Sergio Baranzini all'Università di San Francisco. Il modello si è dimostrato capace di estrapolare utili informazioni genetiche e molecolari sulla sclerosi multipla, che si traducono poi in specifiche caratteristiche che una molecola deve avere per candidarsi a farmaco efficace contro la malattia. Le molecole che rispetteranno queste caratteristiche, dopo un test in vitro e prima di essere studiate sugli animali, verranno messe alla prova su un modello in provetta di malattia, realizzato utilizzando cellule staminali ottenute dai pazienti.

È in questa fase che l'Unità di ricerca di Neuroimmunologia guidata dal professor Martino metterà in gioco la sua esperien-



za ventennale con le cellule staminali: ai pazienti con sclerosi multipla progressiva verranno prelevate cellule della pelle che saranno poi riprogrammate in cellule staminali pluripotenti e quindi differenziate in cellule nervose. Con queste cellule sarà possibile creare un modello in miniatura di rete neurale che dovrebbe riprodurre più fedelmente i meccanismi patologici della sclerosi multipla. Su di essa si potrà studiare in modo inedito l'azione dei potenziali farmaci ed eventualmente scartarli prima di passare alla sperimentazione sugli animali. "Prevediamo di partire con decine di migliaia di molecole e di arrivare alla fine di questo processo, dopo quattro anni, con due o tre molecole promettenti con cui avviare un primo studio nell'uomo", spiega Gianvito Martino.

Il bando internazionale indetto dalla International Progressive MS Alliance rappresenta un momento di svolta: per la prima volta le associazioni nazionali per la lotta alla sclerosi multipla – tra cui AISM – hanno guardato oltre i confini nazionali e messo insieme le forze per premiare i migliori progetti su scala globale. "È stato un passo fondamentale nella giusta direzione", dice Gianvito Martino. "La ricerca che conta non è più – e forse non è mai stata – nazionale; non è la ricerca di un gruppo, o di un laboratorio, tantomeno quella di uno scienziato, ma è la ricerca di una comunità scientifica intera. Serve sempre più collaborazione, oltre i confini disciplinari, sempre più sfumati, e oltre i confini geografici. Solo così possiamo progredire nella conoscenza delle malattie e nello sviluppo di terapie efficaci".

Oltre al progetto coordinato dal professor Martino, altri due progetti internazionali sono stati premiati con un finanziamento uguale. Il bando Collaborative Award prevede infatti un finanziamento complessivo di € 12.600.000 (4,2 milioni di euro a ciascun vincitore).



SCLEROSI MULTIPLA, L'EFFICACIA DEL TRAPIANTO DI STAMINALI SI MANTIENE FINO A 5 ANNI

Il trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche, un trattamento sperimentato da più di 20 anni nei pazienti con sclerosi multipla severa o refrattaria ai trattamenti, potrebbe avere un successo a lungo termine nella terapia di questi individui. Lo dimostrano i risultati di una meta analisi presentata a Londra in occasione della 32° edizione del Congresso dell'European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), condotta dalla Prof.ssa Maria Pia Sormani e colleghi dell'Università degli Studi di Genova.

Lo studio dimostra che dopo 5 anni dal trapianto, il 67% dei pazienti trattati in 15 trial clinici ha raggiunto lo stato di NEDA, ovvero nessuna attività di malattia. Inoltre, l'83% dei 764 soggetti inclusi nella meta analisi e sottoposti a trapianto autologo di cellule staminali ha mantenuto lo stato di NEDA per un periodo di due anni.

Secondo Sormani, "I risultati dimostrano una maggiore percentuale di soggetti che hanno raggiunto il NEDA tra quelli sottoposti a trapianto rispetto ai pazienti trattati con farmaci modificanti la malattia, sottolineando che il trapianto potrebbe essere un'alternativa di trattamento potenzialmente più efficace per i pazienti con una malattia molto aggressiva. La nostra analisi ha mostrato che il 67% dei soggetti trattati ha mantenuto lo stato di NEDA per un periodo di 5 anni".

I pazienti arruolati nella meta analisi erano soggetti con una malattia aggressiva e che non avevano risposto ai farmaci. Gli esperti riconoscono, però, che l'apparente efficacia della terapia immuno-ablativa seguita dal trapianto autologo di cellule staminali non è definitiva. Come spiegano gli esperti, "Per valutare l'efficacia di questo trattamento occorrono studi clinici ad hoc per raggiungere un livello di evidenze accettabile per la comunità neurologica e le autorità regolatorie".



Per l'analisi, i ricercatori hanno revisionato i dati pubblicati in letteratura dal 1995 al 2016 sul trapianto autologo di cellule staminali per il trattamento della sclerosi multipla.

Gli esperti hanno incluso dati riguardanti la mortalità, il tasso di progressione della malattia e lo stato di NEDA. La progressione della malattia era definita come un aumento di un punto della scala EDSS o un aumento di 0,5 punti se la scala EDSS era pari o superiore a 5,5.

La stima della mortalità combinata associata al trattamento era pari a 1,9% (IC 95% 1,2%-3,1%). Il tasso di mortalità a un anno era pari al 2,3% (IC 95% 0,54%-3,2%) e la mortalità generale durante il secondo anno dopo il trapianto era pari allo 0,9% (IC 95% 0,4%-1,8%). Nessun caso di decesso è stato osservato tra i pazienti trapiantati dopo il 2008 rispetto al 3,0% (IC 95% 1,9%-4,9%, $P < 0,001$) dei pazienti arruolati negli studi precedenti.

Per quanto riguarda la mortalità, Sormani fa notare che tutti i decessi si erano verificati nel primo decennio di studi indicando l'esistenza di un miglioramento nelle tecniche di trapianto. Oltre ai pazienti dei primi studi, i soggetti maggiormente a rischio di mortalità associata al trapianto erano quelli con una malattia più avanzata, con un valore EDSS maggiore di 5,5. Anche i soggetti con forme progressive della malattia avevano un rischio superiore di eventi fatali associati al trattamento.

Nei primi studi analizzati, dove è stato osservato un più elevato tasso di mortalità associato al trattamento, l'incidenza di decessi era maggiore se meno del 40% dei pazienti che avevano la malattia nella forma recidivante remittente era nel trial.

“Nel trapianto di cellule staminali, spiega Sormani, l'ablazione del sistema immunitario fornisce un campo fertile per la formazione di un nuovo sistema immune libero dalle molecole infiam-



matorie associate ai sintomi della malattia. L'idea è che questo trattamento è in grado di sopprimere l'attività infiammatoria e ripristinare il sistema immunitario. In pratica, il sistema immunitario riparte da zero e si ricostruisce senza la malattia”.

Bibliografia

Sormani M, et al "Autologous haematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: A meta-analysis" ECTRIMS 2016; Abstract 751.



SCLEROSI MULTIPLA NEI BAMBINI FORTEMENTE ASSOCIATA A PROBLEMI PSICHIATRICI E VICEVERSA

I bambini e gli adolescenti con patologie demielinizzanti del sistema nervoso centrale, inclusa la sclerosi multipla, sembrano avere un rischio aumentato di presentare disturbi psichiatrici rispetto ai coetanei sani. È quanto emerso da uno studio condotto da Julia Pakpoor e colleghi dell'Università di Oxford, presentato in occasione della 32° edizione del Congresso dell'European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) 2016.

Lo studio ha confrontato i dati di circa 1.100 pazienti pediatrici con malattie demielinizzanti rispetto a quelli di più di 1 milione di bambini e adolescenti sani. I risultati hanno mostrato un aumento significativo del numero di ospedalizzazioni per disturbi psichiatrici (come disordine bipolare e schizofrenia), disturbi d'ansia, disabilità intellettuale, disturbi somatoformi e disturbi comportamentali, rispetto alla popolazione sana analizzata.

Dei pazienti con disturbi demielinizzanti analizzati, quelli con sclerosi multipla, in particolare, presentavano un rischio superiore di sviluppare disturbi psicotici, disabilità intellettuale e disturbi dell'umore.

Un dato interessante è che l'associazione è stata osservata in entrambe le direzioni, ovvero i pazienti con malattie demielinizzanti avevano un rischio aumentato di disturbi psichiatrici, ma anche i bambini con disturbi psichiatrici avevano un rischio aumentato di malattie demielinizzanti.

Per lo studio, gli esperti hanno analizzato i dati di 1.097 bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni d'età con malattie demielinizzanti del sistema nervoso centrale, incluso un sottogruppo di 201 pazienti pediatrici con sclerosi multipla.

Per l'intera coorte di bambini analizzati con patologie demielinizzanti, l'RR per i disturbi psichiatrici era pari a 5,8 rispetto alla popolazione di riferimento (IC 95% 2,5-11,4, $P < 0,001$) e pari 2,4 per il rischio di disturbi d'ansia e disturbi somatoformi combinati (IC 95% 1,4-3,8, $P < 0,001$).

Il rischio di altre comorbidità di tipo psichiatrico era da 2 a 9 volte superiore per i pazienti con malattie demielinizzanti, rispetto alla popolazione di controllo.

Tabella 1. Rischio di disturbi psichiatrici con vs senza Malattie demielinizzanti

Disturbi psichiatrici	RR (95% CI)	P Value
Disabilità intellettuale	6,6 (3,7 – 10,8)	<,001
Altri disturbi comportamentali	9,0 (5,1 – 14,6)	<,001
Qualsiasi disordine analizzato	1,6 (1,2 – 1,9)	,001

“Questi dati sono rimasti significativi con un intervallo minimo di un anno tra il primo episodio di malattia demielinizzante e il primo episodio di disordine psichiatrico. I dati sono rimasti significativi per i disturbi psicotici, la disabilità intellettuale e altri disturbi comportamentali con un intervallo minimo di 5

anni”, spiegano i ricercatori.

Quando i ricercatori hanno esaminato solo i pazienti con sclerosi multipla, l'RR era di 10,8 per i disturbi psicotici, 6,1 per la disabilità intellettuale e 2,6 per i disturbi dell'umore (0,001, 0,004 e 0,02, rispettivamente).

Ulteriori analisi hanno mostrato un aumento significativo del tasso di malattie demielinizzanti dopo una ospedalizzazione per diversi disturbi psichiatrici ($P < 0,001$, per tutte le comparazioni).

Tabella 2. Rischio di Malattie demielinizzanti dopo un disordine

Disordini psichiatrici	RR (95% CI)
Disabilità intellettuale	6,3 (2,9 - 12,2)
Iperattività/deficit di attenzione	3,9 (1,8 - 7,5)
Autismo	3,8 (2,1 - 6,5)
Ansia e disturbi somatoformi	3,2 (1,7 - 5,4)
Altri disordini comportamentali	8,3 (5,2 - 12,8)

“Questo studio solleva molte domande, spiegano gli autori. Questi pazienti necessitano di un approccio multidisciplinare e di essere monitorati nel modo corretto fin dall'esordio della malattia”, concludono gli esperti.



A VOLTE RITORNANO. TUTTO FA PENSARE A UN FINALE POSITIVO PER CLADRIBINA

La cladribina è tornata. Il farmaco, che sembrava essere la prima terapia orale per sclerosi multipla e che poi è stato battuto sul tempo da fingolimod a causa della decisione delle autorità regolatorie di richiedere ulteriori dati per la sua approvazione, sembra essere tornato alla ribalta con nuove prove a favore del suo profilo rischio/beneficio.

I nuovi dati sul farmaco sono stati presentati al 32° Congresso dell'European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) in corso a Londra.

Tra i nuovi studi sono incluse: le fasi di estensione dei trial CLARITY (CLARITY EXT) ed ORACLE-MS (OLMP) e alcune sottoanalisi o analisi combinate dei risultati degli studi precedenti condotti sul farmaco.

Nuovi dati clinici

Nello studio CLARITY cladribina in compresse somministrata per un periodo di due anni in cicli di trattamento di breve durata aveva ridotto significativamente il tasso di ricadute di malattia e rallentato la progressione della disabilità in pazienti con sclerosi multipla recidivante remittente. Dopo una interruzione del trattamento di circa 41 settimane, lo studio CLARITY Extension (EXT) ha comparato l'effetto di ulteriori due anni di trattamento con cladribina, rispetto a nessun trattamento aggiuntivo.

In CLARITY EXT, i pazienti con sclerosi multipla recidivante remittente che avevano ricevuto il placebo nello studio CLARITY sono stati assegnati a ricevere cladribina compresse alla dose da 3,5 mg/kg, i pazienti trattati con cladribina (3,5 o 5,25mg/kg)

sono stati ri-randomizzati 2:1 a ricevere nuovamente il farmaco alla dose da 3,5mg/kg o placebo.

Il tasso annualizzato di ricadute e la percentuale di pazienti liberi da ricadute sono stati confrontati tra CLARITY e CLARITY EXT nei pazienti che avevano ricevuto cladribina compresse alla dose da 3,5mg/kg in CLARITY e placebo in CLARITY EXT, cladribina alla dose da 3,5 mg/kg in CLARITY e cladribina 3,5 mg/kg in CLARITY EXT, cladribina 5,25 mg/kg in CLARITY e cladribina 3,5 mg/kg in CLARITY EXT, placebo in CLARITY e cladribina 3,5 mg in CLARITY EXT.

In questo studio, il confronto tra CLARITY e CLARITY EXT ha dimostrato il mantenimento dell'efficacia di cladribina anche nella fase di estensione del trial. In particolare, la riduzione del tasso annualizzato di ricadute è stato mantenuto nei pazienti trattati inizialmente con cladribina e successivamente con placebo nella fase di estensione dello studio. Nei pazienti che avevano ricevuto cladribina sia nel primo studio, sia nella fase di estensione non sono stati osservati benefici clinici aggiuntivi rispetto ai pazienti trattati con cladribina solo nel primo studio. Nei pazienti che avevano ricevuto placebo nel primo studio e successivamente cladribina è stata osservata una significativa riduzione del tasso annualizzato di ricadute (0,26 vs. 0,10, $P < 0,0001$) e un aumento della percentuale di pazienti liberi da ricadute (58,0% vs. 79,6%, $P < 0,0001$).

Il secondo studio presentato all'ECTRIMS su cladribina compresse riguarda i risultati della fase di estensione open label dello studio ORACLE-MS condotto in pazienti con sclerosi mul-



Prof. Nicola De Stefano

Sclerosi multipla, cladribina riduce l'atrofia cerebrale

 **GUARDA IL VIDEO**

tipla di stadio precoce. Nello studio originale i pazienti erano stati trattati con una di due dosi di cladribina o placebo per un periodo di due anni in due cicli di trattamento di breve durata. I soggetti che in questo studio avevano mostrato una conversione della malattia nella forma clinicamente attiva e che quindi non avevano risposto al trattamento erano stati arruolati nella fase di estensione (OLMP) e sono stati trattati per ulteriori due anni con interferone berta 1a.

Questo studio ha dimostrato che a distanza di due anni dalla somministrazione del farmaco, l'efficacia di cladribina viene mantenuta in termini di riduzione del tasso annualizzato di ricadute di malattia, rispetto al placebo (0,14 per cladribina 3,5 mg/kg (n=25), 0,24 per cladribina 5,25 mg/kg (n=24) e 0,42 per il placebo (n=60).

Al Congresso ECTRIMS è stata presentata anche un'analisi combinata dello studio CLARITY e dello studio di fase II ONWARD che ha valutato la proporzione di pazienti con sclerosi multipla recidivante remittente che raggiungevano lo stato di NEDA, ov-

vero nessuna evidenza di attività di malattia. L'analisi ha dimostrato che il trattamento con cladribina alla dose da 3,5 mg/kg aumentava significativamente la proporzione di pazienti senza evidenza di attività di malattia rispetto al placebo, sia nella popolazione generale di pazienti con sclerosi multipla recidivante remittente, sia in diversi sottogruppi di pazienti.

“I risultati presentati all’ECTRIMS mostrano che i benefici clinici di cladribina compresse vengono mantenuti in molti pazienti per ulteriori due anni senza la necessità di altre dosi del farmaco”, spiega il Prof. Giancarlo Comi, Primario di Neurologia, Neurofisiologia clinica e Neuroriabilitazione, Direttore della UO di Neurologia Sperimentale (INSpe) IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano. “Anche se ad oggi esistono diverse terapie per la sclerosi multipla, per i pazienti ci sono ancora bisogni insoddisfatti, come terapie che riescano ad offrire benefici duraturi”.

Nuovi dati di risonanza magnetica

Una sottoanalisi dello studio CLARITY presentata a Londra dal Prof. Nicola De Stefano, professore associato di Neurologia

all'Università di Siena, ha dimostrato che i pazienti trattati con cladribina compresse per un periodo di due anni in cicli di trattamento di breve durata mostrano una perdita minore del volume cerebrale, rispetto ai soggetti trattati con placebo. Inoltre, i pazienti che avevano ottenuto i migliori risultati in termini di riduzione dell'atrofia cerebrale avevano una maggiore probabilità di rimanere liberi dalla progressione della disabilità.

“Abbiamo quantificato l'andamento dei volumi cerebrali nei pazienti con sclerosi multipla in trattamento con cladribina o placebo, spiega De Stefano. Nel nostro studio abbiamo osservato che l'effetto del trattamento con cladribina sul volume cerebrale è significativo. Il farmaco, infatti, rallenta l'accelerata perdita di volume cerebrale che si osserva normalmente nei pazienti con sclerosi multipla.

“Nel nostro studio abbiamo anche valutato quanto l'effetto del trattamento sull'atrofia cerebrale fosse correlato con la riduzione della perdita di disabilità. I dati che abbiamo osservato sono confortanti sotto questo aspetto, in quanto coloro che avevano un miglior effetto del trattamento sul volume cerebrale avevano anche un miglior effetto in termini di disabilità. Questo dimostra la stretta correlazione tra la clinica e il danno a livello cerebrale”.

Nuovi dati sulla sicurezza

A Londra è stata presentata un'analisi integrata dei dati di sicurezza di cladribina compresse in monoterapia provenienti dagli studi CLARITY, CLARITY EXT, ORACLE-MS e dal registro PREMIERE. L'analisi ha incluso i dati relativi a 923 pazienti trattati con cladribina nella dose da 3,5 mg/kg e 641 pazienti trattati con placebo.

Il periodo medio di studio era 194 settimane per cladribina 3,5mg/kg e 165 settimane per il placebo. L'età media dei pazienti era pari a 36,5 anni e il 66,3% erano donne.



 **GUARDA IL VIDEO**

L'incidenza di eventi avversi (aggiustati per 100 pazienti-anno) era pari a 103,3 con cladribina e 94,3 con placebo. L'incidenza di eventi avversi che hanno portato all'interruzione del trattamento era pari a 2,1 e 1,1 rispettivamente per il farmaco e il placebo, l'incidenza di eventi avversi severi era pari a 0,26 e 0,25, rispettivamente e l'incidenza di eventi avversi che hanno portato alla morte dei pazienti era pari a 0,26 e 0,25 per cladribina e placebo.

L'incidenza di linfopenia (aggiustata per 100 pazienti-anno) era pari a 7,94 con il farmaco e 1,06 con placebo, l'incidenza di infezioni era pari a 24,93 con cladribina e 27,05 con placebo e l'incidenza di herpes zoster era pari a 0,83 e 0,20, rispettivamente con il farmaco e il placebo. L'incidenza di neoplasie benigne e maligne era pari a 1,14 e 1,01 con cladribina e placebo.

Questi dati dimostrano che il profilo di sicurezza di cladribina compresse è stato ben caratterizzato nella popolazione di pazienti con sclerosi multipla, sia in fase precoce che nella forma attiva della malattia. I casi di linfopenia osservati erano attesi vi-

sto il meccanismo d'azione del farmaco che agisce sui linfociti, ma non è stato osservato alcun aumento del rischio generale di infezioni e neoplasie con cladribina compresse.

“Cladribina ha uno schema di somministrazione unico. Il farmaco viene somministrato per via orale in due brevi cicli di trattamento all'anno per un periodo di due anni. I nuovi dati presentati all'ECTRIMS, insieme ai risultati degli studi precedenti, aggiungono nuove evidenze dell'efficacia e della sicurezza del farmaco”, spiega Luciano Rossetti, Head of Global R&D for the Biopharma business of Merck.

L'Ema ha accettato di revisionare la domanda di approvazione di cladribina compresse lo scorso luglio. Le premesse per un finale positivo ci sono, ora non resta che attendere la decisione definitiva delle autorità regolatorie.



VERIFICA DAL SAN RAFFAELE: SCORE MAGNIMS PREDICE LA RISPOSTA A 3 ANNI ANCHE A GLATIRAMER ACETATO

Uno studio italiano – presentato all'ECTRIMS di Londra – conferma, nei pazienti trattati con glatiramer acetato per sclerosi multipla recidivante remittente (SMRR), l'utilità a 1 anno del "MAGNIMS scoring system" per valutare la risposta nei successivi 3 anni di trattamento con il medesimo farmaco.

Un punteggio finora validato solo per l'interferone-beta

«Il punteggio MAGNIMS» ricorda Marzia Romeo, del Centro Studi Sclerosi Multipla dell'IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano, primo autore dello studio «è un nuovo "scoring system" in grado di predire la progressione della disabilità nei pazienti affetti da SMRR sulla base della loro attività di malattia durante il primo anno di trattamento con interferone-beta»

«Questo punteggio» prosegue «non è stato ancora validato in pazienti trattato con glatiramer acetato. L'obiettivo del nostro studio è stato quindi quello di valutare l'impiego del MAGNIMS score in una coorte italiana di pazienti con SMRR trattati con glatiramer acetato nella pratica clinica quotidiana».

Dagli hazard ratios ricavata la predittività di una risposta subottimale

È stato condotto uno studio osservazionale monocentrico della durata di 4 anni condotto su pazienti affetti da SMRR che avevano iniziato il trattamento con glatiramer acetato tra il gennaio del 2000 e il dicembre 2011.

«Il punteggio MAGNIMS» specifica Romeo «è stato ricavato da una combinazione di recidive e nuove lesioni pesate in T2



alla scansione cerebrale in risonanza magnetica (RM) dopo 1 anno di terapia. I rapporti di rischio (hazard ratios, HR) sono stati impiegati per verificare la capacità dei punteggi di predire una risposta subottimale – definita dalla presenza di almeno 1 parametro positivo tra nuova recidiva, qualsiasi lesione attiva alla RM o progressione EDSS (Expanded Disability Progression Scale) e peggioramento del grado di disabilità (definito da una progressione EDSS di 1,5 punti per pazienti con EDSS a 1 anno pari 0,1 punti con EDSS compreso tra 1,0 e 5,0 e di 0,5 per EDSS \geq 5,5 mantenuto per almeno 6 mesi e confermato al termine del follow-up, oppure dallo switch ad altra terapia per mancanza di efficacia nei successivi 3 anni».

Anche con glatiramer lo score al primo anno rispecchia l'evoluzione della malattia

Nel complesso sono stati studiati 253 pazienti; di questi 10, non aderenti alla terapia, sono stati esclusi e le analisi sono state effettuate sui restanti 243. Nel corso dei 3 anni successivi, 77 pazienti (32%) hanno fatto registrare un peggioramento della disabilità e 141 (58%) sono risultati “suboptimal responders”. Dopo 1 anno di follow-up il rischio di peggioramento della malattia è stato del 27% nei pazienti senza recidiva e con meno di 3 lesioni RM (score 0) nel primo anno e del 55% in pazienti con 1 recidiva e almeno 3 lesioni alla RM cerebrale o più di 1 recidiva (score 2) nel primo anno (HR: 2,4; p: 0,001).

«Nei successivi 3 anni, il 47% dei pazienti con score 0 nel primo anno aveva raggiunto una condizione NEDA (assenza di malattia) vs 27% dei restanti pazienti con score 1-2. I pazienti con score 0 o 1-2 hanno avuto una probabilità di risposta subottimale del 53% o del 73%, rispettivamente (HR: 1,8; p: 0,001).

Da quanto emerso, concludono Romeo e colleghi, viene confermata l'utilità del punteggio MAGNIMS a 1 anno nel predire la responsività al trattamento nei 3 anni successivi, non solo nei pazienti con SMRR trattati con interferone-beta ma anche con glatiramer acetato.

Bibliografia

Romeo M, Sormani MP, Merlini A, et al. Usefulness in clinical practice of 1-year MAGNIMS scoring system to predict response to glatiramer acetate. ECTRIMS, London 2016; Abstract P1264.



SOLE E VITAMINA D: INFLUSSO SU SCLEROSI MULTIPLA PRECOCE RISENTE DEL TEMPO E DEI COMPORTAMENTI MUTATI

La correlazione tra i livelli di vitamina D e la possibile insorgenza o progressione della sclerosi multipla (SM) è sostanzialmente accertata. Meno chiare sono le modalità e le modificazioni nel tempo di tale rapporto. Di questi aspetti si è occupato un team di ricercatori australiani che ha presentato all'ECTRIMS di Londra due sottoanalisi tratte dallo studio longitudinale "Ausimmune".

Nella prima (1), spiega Bruce Taylor, dell'Istituto Menzies per la Ricerca Medica dell'Università della Tasmania, l'obiettivo era quello di valutare la distribuzione e i determinanti della 25-idrossivitamina D [25(OH)D] sierica e come questi rapporti si modificassero nel tempo.

È stata reclutata tra il 2004 e il 2007 una coorte di 279 persone con un primo evento di demielinizzazione dallo studio Ausimmune svolto a Brisbane, Newcastle, Geelong e in Tasmania, con un follow-up di 5 anni fino alla revisione. Al basale sono stati chiesti i parametri storici (all'età di 6, 11, 16 e 21 anni) del comportamento relativo all'esposizione al sole.

«Ai soggetti» spiega Taylor «sono state quindi chieste informazioni sugli attuali comportamenti circa l'esposizione solare mediante interviste di persona o telematiche (con la tecnica CATI, Computer-Assisted Telephone Interview). Il prelievo sierico per la misurazione della 25(OH)D è stato effettuato nel corso degli incontri vis-à-vis (al basale, a 2 o 3 anni e a 5 anni) e resi non condizionati dalla stagione mediante correzione sinusoidale.

I classici predittori sono cambiati nel corso degli anni

Il livello sierico della 25(OH)D è aumentato in modo significativo nel corso dello studio, tra 62,6 a 69,5 nmol/L ($p < 0,001$). Il carico totale di raggi ultravioletti (UV) e l'abbigliamento correlato al sole sono cambiati significativamente in favore di un'aumentata esposizione al sole e l'integrazione di vitamina D ad alte dosi è aumentata di 18 volte.

«I classici predittori della 25(OH)D, come la latitudine e i comportamenti rispetto all'esposizione solare, hanno mostrato gradienti inversi attesi nelle fasi precoci dello studio, ma si sono attenuati o addirittura rovesciati in seguito» afferma il ricercatore. «La correzione per l'integrazione e il comportamento correlato al sole hanno spiegato solo in parte tali cambiamenti».

Ciò che in ogni caso emerge da questi dati, sottolinea il coordinatore della ricerca, è che utilizzando uno dei più vasti studi di coorte prospettici che abbia mai esaminato il rapporto tra fattori predittivi ambientali e/o comportamentali del decorso clinico nella SM in fase precoce, si sono dimostrati significativi e marcati cambiamenti nei comportamenti correlati all'esposizione al sole e all'integrazione di vitamina D.

Valutato l'ingresso alla comparsa di una forma clinicamente definita a 5 anni

Interessante anche l'altra analisi (2), sempre tratta dallo studio Ausimmune e presentata dalla medesima équipe di ricercatori coordinati da Bruce Taylor. «La vitamina D e l'esposizione al sole sono stati considerati tra i più importanti predittori di insorgenza di SM e del decorso clinico della malattia conclamata, ma sono stati condotti pochi studi comparativi in fase precoce di malattia» premette.

In questo caso lo scopo dell'analisi è stata quella di valutare le associazioni dei parametri della vitamina D e del sole con la successiva comparsa di una conversione a una SM clinicamente definita (CDMS) e con recidive in una coorte monitorata prospettica a partire dall'evento di riferimento fino alla revisione a 5 anni. In particolare è stata la medesima coorte dell'analisi sopracitata: 279 persone con prima diagnosi clinica di demielinizzazione del sistema nervoso centrale per 5 anni dalla partecipazione iniziale allo studio Ausimmune (basale)».

L'esposizione solare – continua – è stata misurata mediante un questionario storico e sui periodi recenti, e ogni anno durante lo studio. Le concentrazioni sieriche di 25(OH)D sono state misurate al basale e alle revisioni a 2 o 5 anni. La storia della CDMS e delle recidive è stata valutata da un neurologo e da un revisore di cartelle cliniche.

Associazione non con il comportamento attuale all'esposizione al sole ma quello storico

Alla revisione a 5 anni, 202 persone su 279 hanno manifestato una conversione a CDMS e hanno avuto 395 recidive. La 25(OH)

D né al basale né alle misure longitudinali sono risultate associate con una CDMS e recidive. «L'attuale comportamento in termini di esposizione al sole è apparso inversamente associato a una CDMS e a recidive ma tale associazione è divenuta non significativa dopo introduzione di fattori di correzione».

«Il fatto più importante, comunque, è che l'esposizione storica al sole ha mostrato associazioni inverse significative e attese con una CDMS e con recidive» sottolinea Taylor. «Inoltre, una crescente esposizione al sole durante allo studio si è associata a migliori outcomes clinici».

In conclusione, sostengono gli autori della ricerca. L'esposizione storica al sole è confermata nella sua associazione con il decorso clinico della SM in fase precoce. Peraltro, le misure assolute all'interno dello studio relative al sole e alla vitamina D non hanno evidenziato alcuna associazione con gli outcomes clinici. «È possibile che il cambiamento dei comportamenti associati alla diagnosi di FDE possa avere alterato le associazioni attese» conclude Taylor.

Bibliografia

- 1] Simpson S Jr, van der Mei I, Lucas R, et al. Changes in sun & vitamin D behaviours and their relationships with vitamin D during five years of follow-up in Ausimmune Longitudinal Study cohort. ECTRIMS, London 2016. Abstract P313.
- 2] Simpson S Jr, van der Mei I, Lucas R, et al. Historical but not current vitamin D & sun parameters are associated with a more favourable multiple sclerosis clinical course: data from the Ausimmune Longitudinal Study at 5 years. ECTRIMS, London 2016: Abstract P312.

PROTEINA NEURONALE POSSIBILE BIOMARCATORE DI SCLEROSI MULTIPLA

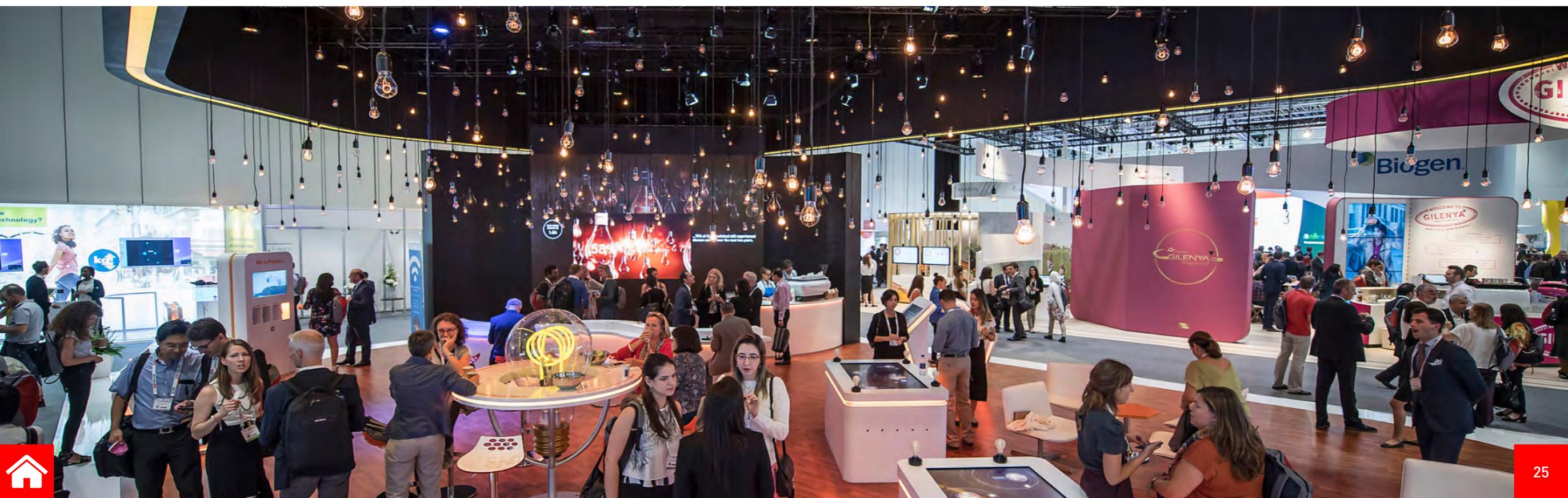
Uno studio presentato al Congresso dell'European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) 2016 ha sottolineato la presenza di valori elevati di particolari proteine neuronali nel sangue dei pazienti con sclerosi multipla recidivante remittente, rispetto a volontari sani. Tale molecola potrebbe quindi essere considerata come un biomarker della malattia.

Nello studio, i livelli plasmatici delle catene leggere dei neurofilamenti (NF-L) erano 28,1 vs 12,5 pg/ml, rispettivamente nei pazienti con sclerosi multipla recidivante remittente, rispetto ai volontari sani ($P < 0,0001$). Inoltre, i valori di queste molecole erano più elevati nei soggetti con una maggiore attività di malattia valutata tramite MRI.

Come osservato dagli esperti, i valori di NF-L aumentavano in base all'aumento del numero di lesioni Gd+. In particolare i valori delle proteine erano pari a 23,4 pg/ml in pazienti con nessuna lesione Gd+, 26,7 pg/ml nei soggetti con una lesione Gd+, 33,4 pg/ml nei pazienti con due o tre lesioni Gd+ e 55,9 pg/ml nei soggetti con più di tre lesioni Gd+.

“Questi risultati supportano il ruolo delle catene leggere dei neuro filamenti come biomarker di sclerosi multipla”, spiegano gli autori dello University Hospital di Basilea.

“Ad oggi c'è un bisogno urgente di biomarker affidabili di neurodegenerazione, oltre agli sforzi che vengono fatti in MRI, tomografia e potenziali evocati”, aggiungono i ricercatori. NF-L è una



proteina esclusivamente neuronale espressa nel citoplasma dei neuroni, che viene rilasciata a seguito di un danno nel liquido cerebrospinale e ovviamente appare anche nella circolazione sanguigna. La presenza della proteina nel liquor riflette il danno al sistema nervoso centrale ed è stata osservata nei pazienti con sclerosi multipla, Alzheimer, Parkinson e sclerosi laterale amiotrofica”.

Fino a poco tempo fa non era possibile rilevare i livelli della proteina nel sangue, in quanto sono da 50 a 100 volte inferiori a CSF, ma gli esperti hanno dimostrato che utilizzando un immunodosaggio elettrochemiluminescente è possibile calcolarne i livelli, che aumentano con l'attività di malattia.

Per lo studio gli esperti hanno utilizzato un “Single Molecule Array Immunoassay”, uno strumento diagnostico molto sensibile in grado di misurare piccole quantità di singole proteine.

Gli esperti hanno analizzato da due a tre campioni di sangue per ciascuno dei 149 pazienti con sclerosi multipla recidivante remittente arruolati nello studio di fase III FREEDOMS. I campioni sono stati confrontati con quelli di 29 soggetti sani della stessa età.

I pazienti che avevano presentato due o più recidive di malattia nei 24 mesi precedenti alle analisi avevano livelli significativamente più elevati di NF-L rispetto ai pazienti che non avevano presentato ricadute di malattia. I livelli della proteina aumentavano anche nei pazienti con un punteggio peggiore della scala EDSS al momento del prelievo.

Inoltre, “i livelli di NF-L nel sangue erano predittori dei tassi di atrofia cerebrale successivi. I livelli della proteina a sei mesi erano altamente predittivi dei cambiamenti del volume cerebrale a 24 mesi”.

Infine, i pazienti che erano stati trattati con fingolimod nello studio FREEDOMS avevano livelli inferiori di NF-L a 6, 12 e 24 mesi rispetto al placebo.



DEFICIT DI VITAMINA D E FUMO POSSONO AUMENTARE LA DISABILITÀ NELLA SINDROME CLINICAMENTE ISOLATA

Il deficit di vitamina D e lo status di fumatore possono aumentare l'accumulo di disabilità nei pazienti con la sindrome clinicamente isolata, secondo quanto emerso da uno studio condotto dai ricercatori del Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya (CEMCAT), Hospital Universitario Vall D'Hebron di Barcellona, presentato in occasione del Congresso dell' European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) 2016.

La sindrome clinicamente isolata – di cui si trova spesso l'acronimo inglese CIS (Clinically Isolated Syndrome) – è uno dei possibili decorsi della sclerosi multipla. Si tratta della comparsa di un episodio neurologico (sintomo o segno), che duri almeno 24 ore e che sia dovuto a un processo demielinizzante (perdita della mielina che ricopre gli assoni dei nostri neuroni) del sistema nervoso centrale.

Dallo studio, che ha arruolato più di 460 pazienti con CIS, è emerso che i soggetti con livelli molto ridotti di 25(OH) vitamina D, definiti come inferiori a 8,0 ng/ml, mostravano un aumento di più del doppio del rischio di aumento della disabilità rispetto ai soggetti con valori di vitamina D normali, ovvero superiori ai 20 ng/ml.

Inoltre, i pazienti con livelli di cotinina sierica (un metabolita nella nicotina) superiori ai 14 ng/ml, ovvero i fumatori attivi, avevano un rischio aumentato di 2,5 volte di avere una malattia severa, rispetto ai non fumatori.

Come spiegano gli autori, “l'impatto di questi due fattori diventava meno consistente quando la CIS veniva convertita in sclerosi multipla. Il messaggio chiave è semplice: i pazienti con sclerosi multipla di stadio precoce possono necessitare di un supplemento di vitamina D e devono smettere di fumare. Questi risultati sono in linea con altre evidenze. Il fumo aumenta l'infiammazione nel cervello. Ma questi fattori non riducono il tempo alla sclerosi multipla clinicamente definita, e questo è molto interessante”.

Gli esperti hanno esaminato i dati della coorte di Barcellona (n=1127) il cui arruolamento era iniziato nel 1995. Tutti i partecipanti avevano un'età superiore ai 50 anni al basale.

Le indagini di risonanza magnetica erano state condotte al basale e alle visite di follow up (follow up medio pari a 8 anni) e i campioni di sangue erano stati analizzati ogni sei mesi dalla diagnosi di CIS. Nel nuovo studio, una sottoanalisi dello studio principale, i ricercatori hanno valutato i livelli di vitamina D e di nicotina nel sangue dei pazienti arruolati.

Gli outcome dello studio principale erano la sclerosi multipla clinicamente definita attraverso i criteri McDonald e l'accumulo della disabilità, definita come un punteggio di 3,0 della Expanded Disability Status Scale (EDSS).

Il valore medio di 25(OH) vitamina D nei 503 partecipanti con CIS era pari a 17,6 ng/ml. Il 72% dei pazienti analizzati aveva valori di vitamina D inferiori a 20 ng/ml. Di questi il 9% presentava un deficit di vitamina D grave.

Rispetto ai soggetti con livelli normali di 25(OH) vitamina D, i pazienti con livelli severamente ridotti avevano un HR pari a 2,3 relativo all'aumento della disabilità secondo la scala EDSS (IC 95% 1,1-5,0, P=0,03). Dopo aggiustamento per diversi fattori di confondimento quali sesso, età, diagnosi di CIS e numero di lesioni in T2, l'HR era ancora pari a 2,3 (P<0,05).

Comunque, le associazioni tra livelli di vitamina D molto ridotti e rischio di sclerosi multipla clinicamente definita e tra livelli di vitamina D e rischio di sclerosi multipla secondo i criteri McDonald non erano significative (P=0,3).

Tra i 464 partecipanti per i quali erano stati misurati i livelli di cotinina, il valore medio del metabolita della nicotina era pari

a 0,54 ng/ml. Quarantatré soggetti erano fumatori attivi. Dopo aggiustamento per ulteriori fattori di confondimento, l'HR era significativo a 2,4 (P=0,002), ma i livelli di vitamina D e di cotinina non erano associati con la conversione della CIS a sclerosi multipla.

“I risultati del nostro studio dimostrano che la severità del deficit di vitamina D e il fumo hanno un effetto indipendente sull'accumulo di disabilità nei pazienti con CIS”, spiegano gli autori.

Durante la sessione “Clinical Highlights” di ECTRIMS 2016 gli esperti hanno affermato l'importanza di definire i fattori ambientali per ogni paziente con sclerosi multipla, tra cui l'obesità, il fumo, i livelli di vitamina D e l'esercizio fisico, in quanto la correzione di questi fattori può avere un impatto positivo sulla malattia”.



SCLEROSI MULTIPLA, EFFETTI DI ALEMTUZUMAB MANTENUTI A SEI ANNI

Al 32° Congresso dello European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) in corso a Londra sono stati annunciate nuovi dati positivi a sei anni nello studio clinico di estensione su alemtuzumab nei pazienti con sclerosi multipla recidivante remittente (SMRR).

Nei pazienti con RRMS trattati con alemtuzumab nei principali studi di fase 3 del programma clinico CARE-MS, gli effetti descritti di seguito e già osservati a due anni, sono stati mantenuti anche nei quattro anni dello studio di estensione. Oltre il 90% dei pazienti che sono stati trattati con alemtuzumab negli studi CARE-MS sono stati arruolati nell'estensione dello studio. Questi pazienti potevano ricevere un ulteriore trattamento con alemtuzumab durante la fase di estensione nel caso in cui aves-

sero avuto almeno una ricaduta o almeno due nuove o più estese lesioni cerebrali o del midollo spinale.

Dopo i primi due cicli di trattamento negli studi CARE-MS, somministrati al basale e dopo 12 mesi, il 64% dei pazienti trattati con alemtuzumab nello studio CARE-MS I e il 55% di quelli dello studio CARE-MS II non hanno ricevuto un trattamento aggiuntivo con alemtuzumab durante i successivi cinque anni, fino al mese 72.

- Il basso tasso annualizzato di ricadute osservato nei pazienti trattati con alemtuzumab negli studi di fase 3 CARE-MS I (0,16) e CARE-MS II (0,28) è rimasto costante per tutta l'estensione (0,12 e 0,15 a sei anni).
- Durante il sesto anno, il 77% e il 72% dei pazienti che hanno



ricevuto alemtuzumab negli studi CARE-MS I e CARE-MS II, rispettivamente, non hanno avuto un peggioramento della disabilità confermata a sei anni, come misurata dall'Expanded Disability Status Scale (EDSS).

- Durante il sesto anno, il 34% dei pazienti dello studio CARE-MS I e il 43% dello studio CARE-MS II, che avevano mostrato disabilità già prima del trattamento con alemtuzumab, hanno avuto un miglioramento confermato nel punteggio EDSS rispetto al basale, per almeno sei mesi.
- Durante il sesto anno, i pazienti che hanno ricevuto alemtuzumab durante gli studi CARE-MS I e II hanno presentato un rallentamento dell'atrofia cerebrale come misurato dalla frazione parenchimale cerebrale evidenziata con la risonanza magnetica (MRI). Dal terzo al sesto anno, la perdita media annuale di volume cerebrale era uguale o inferiore a -0,20%, inferiore a quello che era stato osservato nei pazienti trattati con alemtuzumab nel corso degli studi principali a due anni (CARE-MS I: -0,59% al primo anno, -0,25% al secondo anno; CARE-MS II: -0,48% al primo anno, -0,22% al secondo anno).
- Durante ciascuno degli anni tre, quattro, cinque e sei, nella maggior parte dei pazienti la risonanza magnetica non ha

mostrato attività della malattia, ovvero non si sono evidenziate nuove lesioni captanti il Gadolinio in T1 né nuove o più estese lesioni in T2 (66-72%, CARE-MS I; 68-70%, CARE-MS II).

All'anno sei, l'incidenza annuale della maggior parte degli eventi avversi durante l'estensione degli studi era paragonabile o ridotta rispetto agli studi registrativi. La frequenza di eventi avversi tiroidei è stata più alta nel terzo anno, per poi diminuire.

“I dati presentati in questi giorni all'ECTRIMS sull'estensione degli studi, confermano l'unicità del meccanismo di azione di alemtuzumab, la persistenza dell'efficacia e la sicurezza a cinque anni dall'ultima infusione”, dice il Dott. Antonio Bertolotto, Direttore del Centro di Riferimento Regionale per la Sclerosi Multipla (CRESM) del Piemonte di Orbassano (TO). “È importante, e lo conferma anche la mia esperienza clinica diretta, vedere questi effetti duraturi nel tempo su ricadute, disabilità e risonanza, ma non solo: è anche da sottolineare che circa il 60% dei pazienti non ha ricevuto ulteriori infusioni del farmaco nei 5 anni successivi all'ultima infusione, riducendo così notevolmente anche l'impatto sulla spesa farmaceutica”.



Gli studi registrativi di fase 3 su alemtuzumab erano randomizzati, con valutatore in cieco, della durata di due anni e hanno confrontato il trattamento con alemtuzumab con interferone beta-1a ad alto dosaggio per via sottocutanea in pazienti con sclerosi multipla recidivante remittente (RRMS), con malattia attiva, non trattati in precedenza (CARE-MS I) o che hanno risposto in modo non adeguato ad un altro trattamento (CARE-MS II). Con malattia attiva si intende almeno due ricadute nei due anni precedenti e almeno una nell'anno precedente. Il protocollo prevedeva per alemtuzumab due cicli di trattamento annuali, con il primo ciclo somministrato per infusione endovenosa per cinque giorni consecutivi, e il secondo ciclo per tre giorni consecutivi, 12 mesi più tardi.

Negli studi clinici, gli eventi avversi associati ad alemtuzumab sono stati: reazioni all'infusione, patologie autoimmuni (come tiroiditi, citopenia e nefropatie), infezioni e polmoniti. Alemtuzumab può causare un aumento del rischio di neoplasie. Sono stati istituiti programmi di gestione del rischio che includono informazione e monitoraggio, aiuto, supporto, rilevazione e gestione in tempi rapidi dei principali rischi identificati e di quelli potenziali. Gli effetti indesiderati più comuni di alemtuzumab sono eruzioni cutanee, mal di testa, febbre, nasofaringite, nausea, infezioni del tratto urinario, affaticamento, insonnia, infezioni del tratto respiratorio superiore, herpes virale, orticaria, prurito, tiroiditi, infezioni fungine, artralgia, dolore alle estremità, mal di schiena, diarrea, sinusite, dolore orofaringeo, parestesia, vertigini, dolori addominali, vampate di calore e vomito.



MEGLIO COLPIRE SUBITO CON FARMACI POTENTI. LO DIMOSTRA STUDIO CON CLADRIBINA

Al 32° Congresso dell'**European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS)** in corso a Londra sono stati presentati nuovi dati sulla cladribina, una "small molecule" di sintesi orale, in fase di sperimentazione per il trattamento della sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR).

Uno dei nuovi studi sul farmaco è stato presentato al congresso europeo dal **Prof. Giancarlo Comi**, Primario di Neurologia, Neurofisiologia clinica e Neuroriabilitazione, Direttore della UO di Neurologia Sperimentale (INSpe) IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano, durante la prima giornata di lavori.

Si tratta dei dati relativi alla fase open label dello studio ORACLE-MS, che prende il nome di **ORACLE-MS OLMP**.

Come spiega Comi, primo autore dello studio, il trial di fase III CLARITY, condotto in pazienti con sclerosi multipla nella forma attiva della malattia, aveva mostrato che il trattamento con cladribina per via orale, somministrato per un periodo di due anni in cicli di terapia di breve durata, riduceva il tasso annualizzato di ricadute e il peggioramento della disabilità sostenuta rispetto al placebo. L'efficacia osservata nello studio CLARITY era poi stata mantenuta senza l'aggiunta di ulteriori trattamenti anche nella fase di estensione dello studio.

Nello studio ORACLE-MS pubblicato su Lancet Neurology nel 2014, nei pazienti che avevano presentato un primo evento clinico demielinizzante e che quindi presentavano la malattia in uno stadio più precoce, la terapia con cladribina in compresse, som-



ministrata nelle dosi da 3,5 mg/kg e 5,25 mg/kg aveva ridotto significativamente il rischio di conversione della malattia nella forma clinicamente definita (CDMS) secondo i criteri Poser, rispetto al placebo.

Lo studio ORACLE-MS OLMP

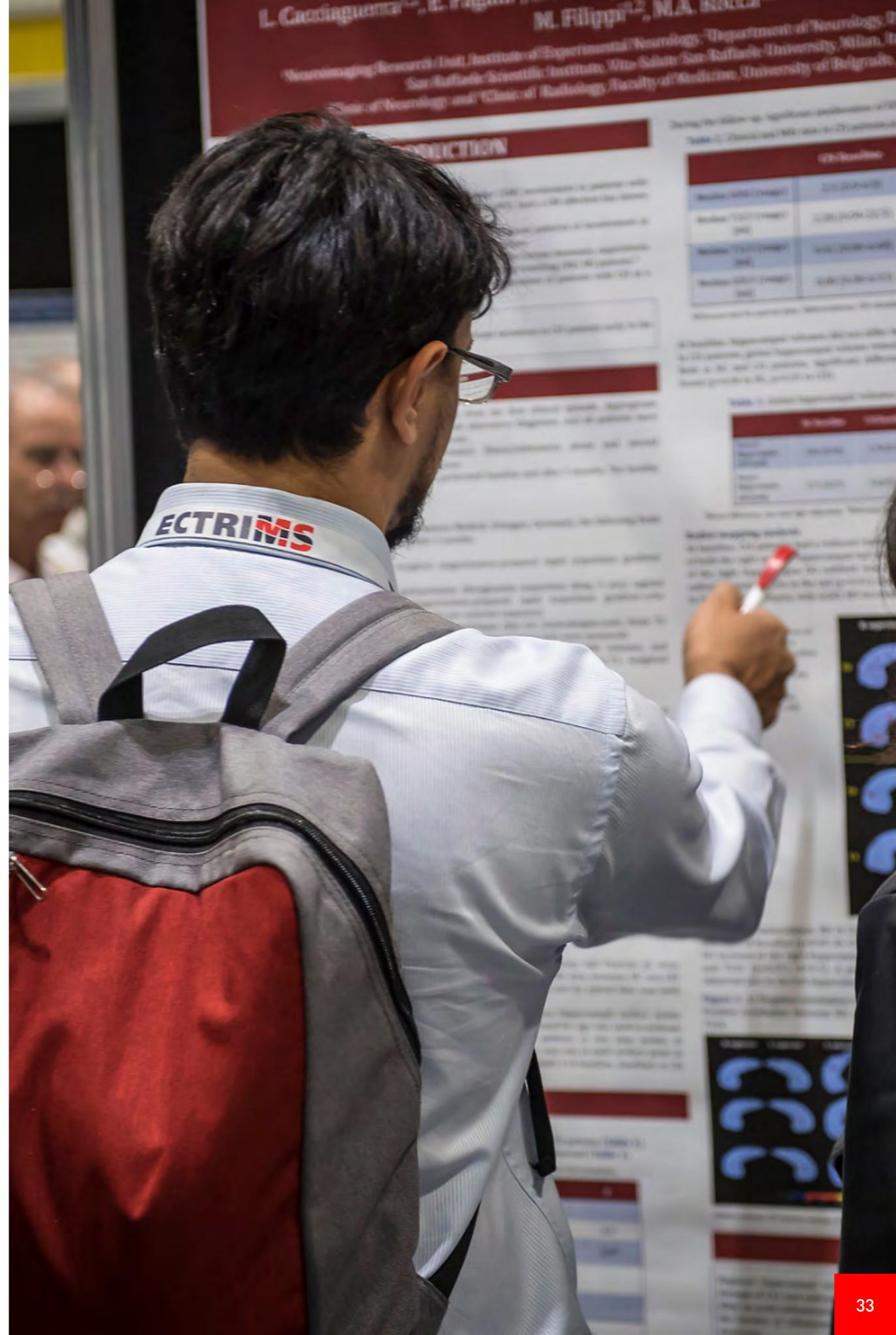
I pazienti che nello studio ORACLE-MS avevano mostrato una conversione della malattia nella forma attiva, sono stati trattati successivamente con iniezioni sottocutanee di interferone beta 1a tre volte a settimana (titolando la dose in un periodo di 4 settimane fino a 44 mcg) in una fase di mantenimento open label dello studio (OLMP).

L'obiettivo dello studio ORACLE-MS OLMP era la valutazione del tasso annualizzato di ricadute di malattia durante la fase open label, ovvero durante il trattamento con interferone. La partecipazione allo studio ORACLE-MS OLMP dipendeva quindi dal decorso clinico della malattia nella fase di trattamento iniziale con cladribina o placebo.

Razionale dello studio

Come spiega Comi, “oggi, il principale dibattito per quanto concerne il trattamento della sclerosi multipla riguarda la scelta della strategia di trattamento. Alcuni clinici sono a favore della strategia definita “escalation” che consiste nell’iniziare il trattamento con farmaci poco potenti e, successivamente, in caso di non risposta, passare a terapie più aggressive. Altri esperti, invece, ritengono sia meglio colpire la malattia da subito con farmaci potenti, attraverso una strategia definita di “induzione”, per rendere l’evoluzione successiva della malattia più favorevole”.

“Lo studio ORACLE-MS OLMP supporta fortemente quest’ultima strategia”, spiega Comi. “Abbiamo arruolato i pazienti dello studio ORACLE-MS che presentavano la malattia nelle fasi iniziali e che erano stati trattati con una di due dosi di cladribina o



placebo e che avevano avuto un primo attacco di malattia, ovvero quelli che non avevano risposto bene al trattamento. Abbiamo analizzato i risultati di questi pazienti a distanza di un anno confrontando i dati dei soggetti che prima di avere il primo attacco erano stati trattati con il farmaco, rispetto a quelli che non lo avevano ricevuto. Questo studio ha un senso perché la cladribina, grazie al suo particolare meccanismo d'azione, viene somministrata in due cicli di trattamento in un periodo di due mesi consecutivi e il suo effetto viene mantenuto per più di un anno”.

Risultati dello studio

In totale, 109 pazienti nello studio ORACLE-MS hanno mostrato una conversione della malattia nella fase attiva e hanno ricevuto almeno una dose di interferone beta 1a. Il tempo medio alla terapia con interferone era 56 settimane.

Il tasso annualizzato di ricadute nello studio OLMP era pari a 0,14 (IC 95% 0,00-0,27) nei pazienti (n=25) originariamente trattati con cladribina 3,5 mg/kg, 0,24 (IC 95% 0,07-0,40) nei pazienti (n=24) originariamente trattati con 5,25 mg/kg del farmaco e 0,42 (IC 95% 0,28-0,56) nei pazienti (n=60) originariamente trattati con placebo nella fase ITP.

Per quanto riguarda la sicurezza, durante il periodo open label dello studio si è verificato un solo decesso nel gruppo trattato precedentemente con cladribina alla dose da 3,5 mg/kg. Si trattava di un caso di arresto cardiorespiratorio verificatosi 4 giorni dopo l'inizio della terapia con interferone beta 1a e considerato non correlabile alla terapia. Sempre nella fase OLMP dello studio, l'8,3% dei pazienti precedentemente esposti a cladribina alla dose da 5,25 mg/kg, il 4,0% dei pazienti trattati con la dose da 3,5 mg/kg del farmaco e il 3,3% dei pazienti precedentemente trattati con placebo ha presentato linfopenia.



Prof. Giancarlo Comi

Sclerosi multipla, la cladribina è tornata. Nuovi dati da ECTRIMS 2016

 **GUARDA IL VIDEO**

Efficacia della strategia di induzione del trattamento

Questi dati dimostrano che l'effetto del trattamento con cladribina orale verso placebo continua ad essere osservato anche nei pazienti che avevano presentato una conversione della malattia nella fase attiva e che erano passati successivamente al trattamento con un altro farmaco modificante la malattia, ovvero l'interferone beta 1a.

I pazienti che erano stati trattati con cladribina e che avevano presentato una conversione della malattia nello studio ORACLE-MS avevano un rischio di ricaduta inferiore durante la fase open label (OLMP), rispetto ai soggetti trattati inizialmente con placebo.

La durata dell'efficacia del trattamento con cladribina nello studio ORACLE-MS e nello studio ORACLE-MS OLMP erano consistenti con i risultati degli studi CLARITY e CLARITY extension.

Durante lo studio OLMP non sono state osservate differenze nell'attività MRI, presumibilmente per l'effetto stabilizzante dell'interferone su tale parametro.

L'incidenza di linfopenia nei pazienti trattati inizialmente con cladribina e poi con interferone dopo la conversione della malattia nella forma clinicamente attiva era ridotta, anche entro 10 mesi dall'ultima dose di cladribina.

“Attraverso questo studio abbiamo osservato che, a distanza di un anno, i pazienti che erano stati trattati inizialmente con cladribina e che avevano avuto successivamente un attacco di malattia hanno ottenuto una riduzione di circa il doppio delle ricadute di malattia nell'anno successivo, rispetto ai soggetti trattati inizialmente con placebo. Questi dati sono quindi a favore della strategia di induzione del trattamento e dimostrano che se si colpisce la malattia nelle fasi iniziali con un farmaco potente i risultati negli anni successivi saranno migliori. Si tratta di una prova inconfutabile, non solo dell'efficacia di cladribina, ma dell'efficacia della strategia di induzione del trattamento nella terapia della sclerosi multipla.



GLATIRAMER ACETATO, DALL'ANALISI DI AMPI DATABASE CONFERME SU QUALITÀ DI VITA E USO IN GESTAZIONE

Alcune relazioni presentate all'ECTRIMS, basate su vasti database, hanno portato conferme e nuove conoscenze su glatiramer acetato (GA), farmaco di uso ampiamente consolidato per contrastare la sclerosi multipla (SM) ma tuttora valido e attuale. Di particolare interesse sono state le presentazioni di dati di registro su efficacia, tollerabilità e qualità di vita real-life del farmaco e l'esposizione di una ricerca clinica sull'esposizione alla molecola in gravidanza.

Valutazione di efficacia, tollerabilità ed effetti sulla qualità di vita in uno studio real-life

La prima ricerca (1), condotta presso l'Univeristà di Dresda (Germania) e denominato "COPAXONE® Active Registry", è uno studio osservazionale con l'obiettivo di documentare e confermare la ben nota efficacia e tollerabilità di GA ricavata da trial clinici su ampia scala, in condizioni di vita reale e di terapia routinaria. La convinzione degli autori era che i reperti empirici di questo registro potessero contribuire a un migliore supporto ai pazienti affetti da SM.

Erano liberi di partecipare allo studio tutti i neurologi specializzati nel trattamento della SM operanti in dipartimenti clinici ambulatoriali, i quali potevano inserire nel registro pazienti considerati eleggibili al trattamento con GA. Questi ultimi sono stati valutati al momento dell'inclusione e dopo 6 e 12 mesi di trattamento.

Le valutazioni hanno incluso molteplici parametri: le recidive, le scansioni di risonanza magnetica (RM), l'EDSS (Expanded Disability Status Scale), la FSMC (Fatigue Scale for Motor and Cognition), l'ADS (General Depression Scale), la FAMS (Functional Assessment of Multiple Sclerosis), l'MSFC (Multiple Sclerosis Function Score), la valutazione globale della tollerabilità del trattamento e la raccolta dei dati di sicurezza e tollerabilità.

Durante il periodo di studio il tasso annualizzato di recidive è diminuito da $0,75 \pm 0,57$ a $0,30 \pm 1,1$ ($p < 0,0001$). Nei pazienti de novo lo stesso parametro è sceso da $0,70 \pm 0,47$ al basale a $0,27 \pm 1,09$ ($p < 0,0001$) dopo 12 mesi. In chi aveva effettuato uno "switch", si è passati da $0,84 \pm 0,64$ a $0,31 \pm 0,87$ ($p < 0,0001$). Riguarda alle scansioni RM, 29 pazienti su 56 che avevano mostrato segni iniziali di progressione e attività di malattia sono passati a una condizione "stabile" al follow-up.

Opening Hours Secretariat / Registration

Wednesday, 14 September 2016	07.30 - 19.00
Thursday, 15 September 2016	07.15 - 18.15
Friday, 16 September 2016	07.30 - 19.30
Saturday, 17 September 2016	08.00 - 13.00

Opening Hours Exhibition

Wednesday, 14 September 2016	09.30 - 17.30
Thursday, 15 September 2016	10.00 - 18.00

Il valore medio EDSS è rimasto immutato e l'87,73% dei pazienti non ha evidenziato progressione di malattia. Risultati simili sono stati rilevati nei sottogruppi de novo e tra gli switchers. Anche il punteggio medio totale della FSMC è rimasta sostanzialmente stabile (**Figura 1**), rilevando una "fatica moderata". In ogni caso, i pazienti switchers su questa scala hanno mostrato più frequentemente (47,7%) miglioramenti rispetto ai pazienti de novo (40,5%).

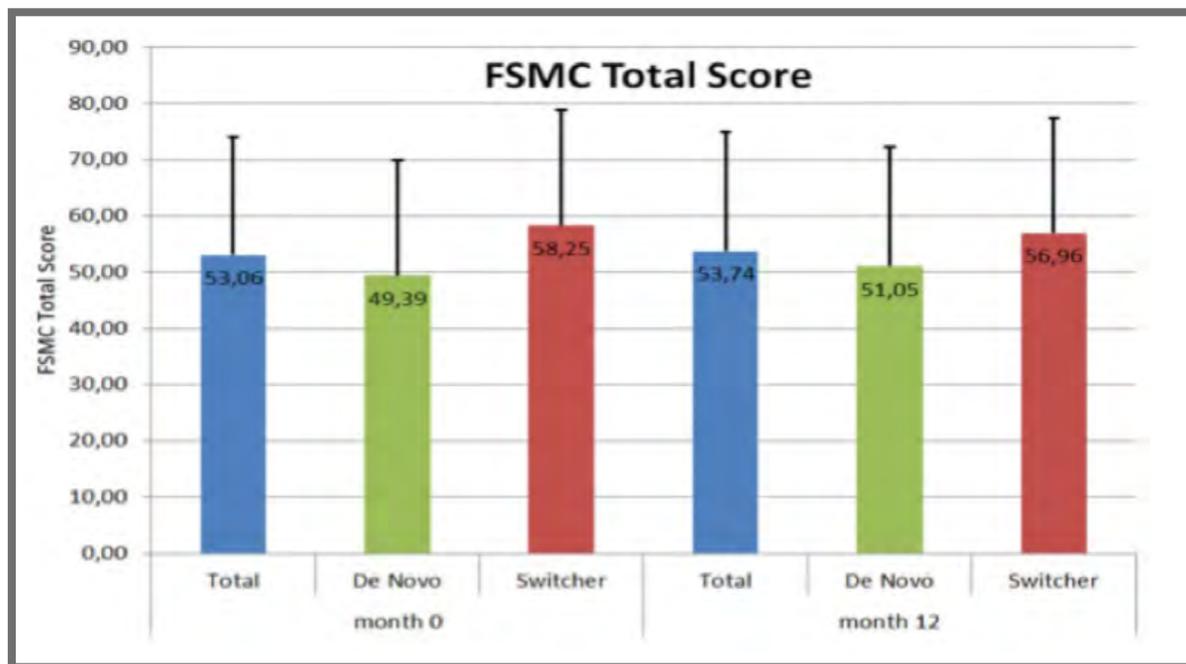


Figura 1 – Punteggio totale FSMC (media +/- SD) agli endpoints dello studio (prima osservazione vs ultima; totale n=1.190; pazienti de novo n=711; pazienti switched n=342).

La qualità di vita, misurata mediante FAMS (**Figura 2**), è migliorata nel 48,7% dei pazienti, soprattutto negli switchers (53,7%). Anche lo stato di salute dei partecipanti, misurato dall'MSFC, è migliorato da $0,28 \pm 0,66$ to $0,39 \pm 0,72$ ($p < 0,0001$). Quanto alla tollerabilità di GA è stata classificata come "molto buona" o "buona" in >87% dei pazienti. Eventi avversi sono stati riferiti dal 14% dei partecipanti, principalmente come reazioni al sito di iniezione.

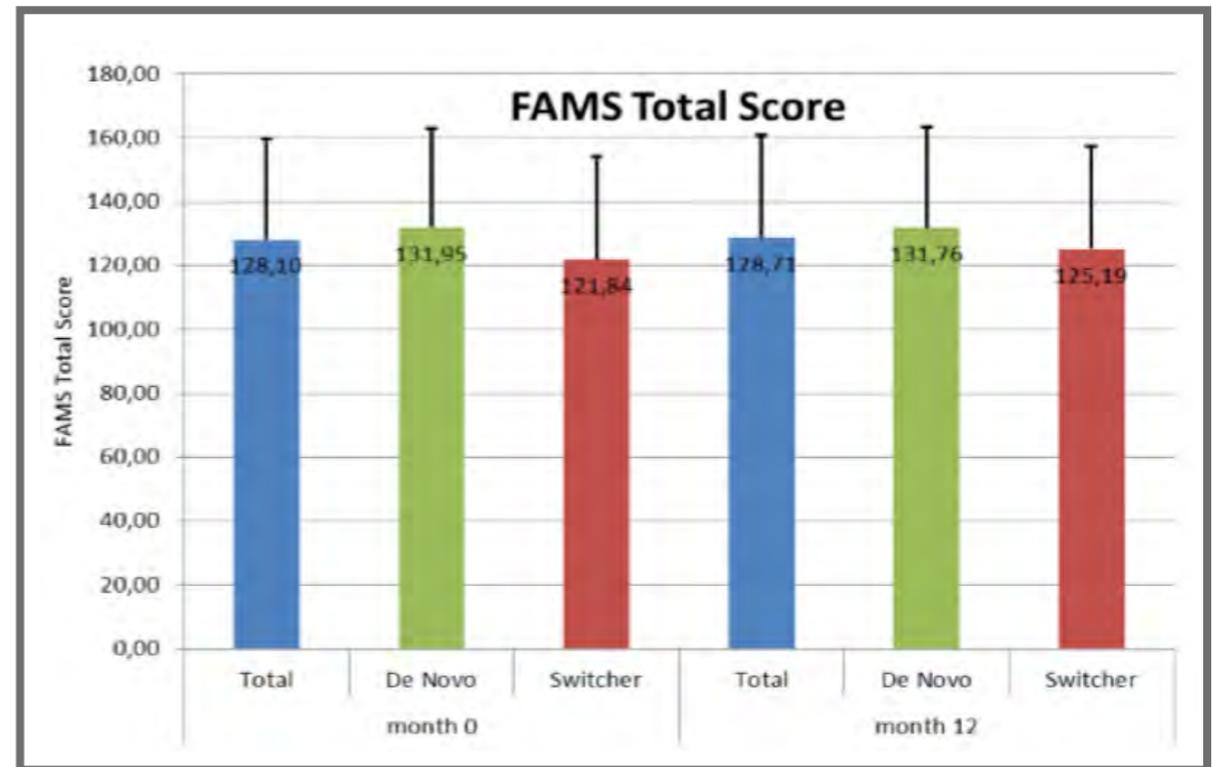


Figura 2. Punteggio totale FAMS (media +/- SD) agli endpoints dello studio (prima osservazione vs ultima; totale n=1.231; pazienti de novo n=734; pazienti switched n=348). I punteggi più elevati indicano una migliore qualità di vita.

«Il trattamento con GA ha portato a una riduzione del tasso annualizzato di recidive nei pazienti de novo e negli switchers e ha migliorato lo stato di salute e uno stato di grave depressione. Circa altri aspetti del quadro clinico, si è osservata una stabilizzazione, ovvero una prevenzione della progressione di malattia» concludono i ricercatori.

Esposizione involontaria della madre al farmaco in gravidanza: evidenze rassicuranti

Un secondo studio tocca un argomento di estrema importanza: la possibilità che l'esposizione a GA prima o durante la gravidanza in donne affette da SM recidivante-remittente (RRSM) possa nuocere al nascituro. In questo caso, la ricerca è stata favorita dall'ampio database che lo stesso produttore del farmaco detiene.

Gli autori ritengono utili alcune premesse. Normalmente nelle donne che intendono avere un figlio o rimangono gravide inaspettatamente il GA, come le altre terapie modificanti la malattia (DMTs), viene sospeso. In ogni caso, quando si verifica un uso di GA durante la gravidanza, ciò avviene di norma al di fuori di trial clinici randomizzati controllati. Il database Teva di farmacovigilanza su GA comprende dati relativi a oltre 8.000 gravidanze raccolti nel corso di 20 anni, provenienti da trial clinici, rapporti spontanei, casi di letteratura e dati dai PSPs (Patient Support Programs).

In carenza di studi su campioni ampi in materia, lo scopo di questi studio (2) è stato appunto quello di valutare il possibile impatto dell'esposizione a GA durante la gravidanza sulla perdita di gravidanza (intese come aborti spontanei o come nati morti/more intrauterina/morti fetali). Inizialmente è stata fatta la raccolta dei dati dal Teva's global pharmacovigilance database sulla base di vari criteri (definizione della tipologia dei casi, caratterizzazione degli esiti delle gravidanze, selezione di fonti esterne di confronto [Danish Medical Birth, Danish National Hospital Registries, US Centers for Diseases Control and Prevention [CDC]]).

Dopo l'elaborazione è risultato che solo lo 0,9% delle esposizioni è avvenuto durante ricerche cliniche, mentre l'88,3% dei casi erano casi "sollecitati" (ovvero casi di gravidanza in fase di post-marketing in cui lo staff ha contattato proattivamente le pazienti per informarsi sul loro stato di salute) (**Figura 3**): ciò ha ridotto il rischio di "underreporting". Dei dati disponibili, circa il 38% erano retrospettivi (più soggetti a bias) e 62% prospettici (**Figura 4**): su questi si è concentrata l'analisi da cui è emerso che su 2.061 gravidanze analizzabili, l'85% è risultata in un nato vivo; delle rimanenti l'11% ha portato a una perdita di gravidanza e un 3% a terminazione elettiva della gestazione.

Quando messi a confronto con i dati dei CDC, le gravidanze delle donne che avevano ricevuto GA mentre erano gravide non hanno mostrato maggiore probabilità di portare a una perdita di gravidanza (17% e 11%, rispettivamente). La maggior parte dei casi di perdita di gravidanza è occorsa nelle prime fasi della gestazione, in cui tale evento è relativamente alto per varie ragioni.

Inoltre è noto che una perdita spontanea di gravidanza aumenta gradualmente a partire dall'età di 30 anni e in modo particolarmente significativo a 40 anni, a causa del naturale aumento del

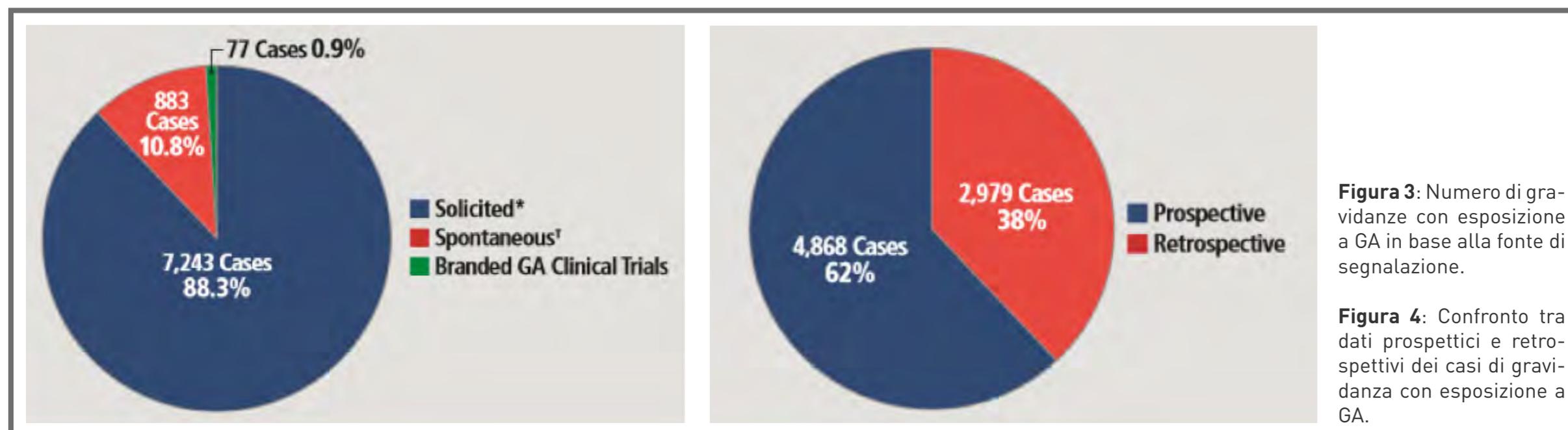


Figura 3: Numero di gravidanze con esposizione a GA in base alla fonte di segnalazione.

Figura 4: Confronto tra dati prospettici e retrospettivi dei casi di gravidanza con esposizione a GA.

numero di ovociti con anomalie cromosomiche che possono impedire l'impianto o determinare aborto precoce. Lo stesso trend è stato visto in caso di gravidanze esposte a GA ed è probabilmente attribuibile alle medesime ragioni più che all'esposizione del farmaco. Infine, i tassi di aborto spontaneo e nati morti nelle gravidanze esposte a GA sono risultate simili a quelle identificate in donne sane nei Danish National Registries.

In conclusione, sostengono gli autori: 1) allo stato dell'arte, questa relazione si riferisce al più ampio campione mai pubblicato relativo all'uso di un DMT per SM in corso di gravidanza; 2)

sebbene i DMTs non siano raccomandati per l'uso in gravidanza (e in alcuni Paesi siano controindicati) non è infrequente nelle donne trattate con GA di verificare che siano state esposte al farmaco prima della gravidanza o perfino durante la gestazione; 3) in questo studio, fatto un confronto con tassi di riferimento, non vi è stato alcun aumento di perdite di gravidanza tra le donne trattate con GA; 4) non si è rilevato alcun incremento di perdite di gravidanza quando i dati sono stati confrontati secondo differenti periodi gestazionali o in base a diversi gruppi di età delle madri.



32nd ECTRIMS Congress

- The first ECTRIMS Congress held in the U.K.
- U.K. participates in many European collaborations
- EU grants, ECTRIMS, MAGNIMS, clinical trials...

32nd ECTRIMS Congress

- The first ECTRIMS Congress held in the U.K.
- U.K. participates in many European collaborations
- EU grants, ECTRIMS, MAGNIMS, clinical trials...

32nd ECTRIMS Congress

- The first ECTRIMS Congress held in the U.K.
- U.K. participates in many European collaborations
- EU grants, ECTRIMS, MAGNIMS, clinical trials...



David Miller

ECTRIMS
EUROPEAN COMMITTEE FOR TREATMENT
AND RESEARCH IN MULTIPLE SCLEROSIS

32nd ECTRIMS Congress

- The first ECTRIMS Congress held in the U.K.
- U.K. participates in many European collaborations
- EU grants, ECTRIMS, MAGNIMS, clinical trials...

Box – Potenziale meccanismo predittivo farmacogenomico di responsività

Un team di ha affrontato la questione del diverso grado di responsività al trattamento con GA, fenomeno che peraltro avviene con qualsiasi tipo di farmaco. Studi precedenti avevano già evidenziato il coinvolgimento di geni, quale l'HLA-DRB*1501, nel meccanismo d'azione (MoA) di GA. Un'ulteriore ricerca (3), condotta da studiosi statunitensi, canadesi e tedeschi, si è posta l'obiettivo di identificare e valutare in modo indipendente una firma genetica di polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs) associati alla risposta a GA basata sulla riduzione delle recidive a seguito del trattamento. Un'analisi di associazione è stata condotta su dati genoma-wide relativi a forti o deboli responders a GA nelle coorti FORTE DB e GALA DB. In entrambe le coorti sono stati identificati e associati alla risposta 11 SNPs in pazienti trattati con GA e non nei pazienti placebo. Quindi, usando un modello bayesiano che ha permesso di selezionare un sottogruppo degli 11 SNPs identificati che avrebbero potuto

predire accuratamente la risposta, è stata riconosciuta una firma di 4 SNPs per la risposta a GA (e non a placebo). Tale firma comprende SNPs nelle regioni dei geni HLA-DQB2/DOB, MBP, UVRAG e ZAK(CDCA7), ognuna delle quali è apparsa legata sia agli effetti immunomodulatori di GA sia al processo patologico sottostante la SM. I pazienti con RRSM positivi alla firma SNPs hanno dimostrato risposte superiori rispetto ai pazienti con firma negativa in molteplici endpoints clinici, compresi il tasso di recidiva, il tempo alla prima recidiva e parametri RM, così come nella definizione aggregata di NEDA4, a supporto di una potenziale utilità clinica della firma genetica. Va sottolineato però – precisano gli autori - che la performance della firma è maggiormente pronunciata in un sottogruppo di pazienti (circa il 10%), corrispondenti al confronto dei due quintili estremi di probabilità predittiva del modello 4-SNP – in linea con la natura complessa e multifattoriale del MoA di GA.

Bibliografia

- 1] Faude U, Fendji D, Ziemssen T. COPAXONE® Active Registry - Documentation of efficacy, tolerability and quality of life in outpatients with relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) treated with glatiramer acetate. ECTRIMS 2016, London. Poster P2.1218
- 2] Neudorfer O, Baruch P, Pery S, et al. Effect of Exposure to Branded Glatiramer Acetate during Pregnancy on Rates of Pregnancy Loss. ECTRIMS 2016, London. Poster P2.1226
- 3] Ross C, Towfic F, J. Shankar J, et al. Association of a multi-SNP signature with response to COPAXONE® (glatiramer acetate) in a subset of patients and in multiple RRMS patient cohorts. ECTRIMS 2016, London. Poster EP1421

PHARMASTAR 

il Giornale on-line sui Farmaci



DACLIZUMAB, NUOVE CONFERME DI LUNGA ASSENZA DI MALATTIA (NEDA)

Una nuova analisi post-hoc dello studio registrativo DECIDE dimostra che un numero significativamente maggiore di persone trattate con daclizumab ha riportato l'assenza di evidenze di attività di malattia (NEDA) rispetto ai pazienti trattati con interferone beta-1a somministrato tramite iniezione intramuscolare.

Questi risultati sono stati presentati al 32° congresso dell'European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) che si chiude oggi a Londra.

I risultati di questo trial continuano a sostenere l'impatto positivo di daclizumab sullo stato NEDA. Ulteriori dati ad interim provenienti dallo studio di estensione a lungo termine, EXTEND, confermano ulteriormente l'efficacia di daclizumab in termini di miglioramento dei parametri clinicamente significativi per la valutazione dell'attività patologica della sclerosi multipla (SM) e forniscono ulteriori informazioni a sostegno del profilo di sicurezza del farmaco.

Una nuova analisi sullo stato NEDA dimostra un'efficacia significativamente superiore di daclizumab rispetto a interferone beta-1a.

I risultati riportati precedentemente provenienti da un'analisi post-hoc dello studio DECIDE di fase III hanno dimostrato che una percentuale significativamente superiore di pazienti trattati con daclizumab ha conseguito lo stato NEDA a 96 settimane rispetto a quelli trattati con un comparatore attivo, interferone beta-1a. Una nuova analisi post-hoc presentata a ECTRIMS ha esaminato la percentuale di pazienti che ha raggiunto lo stato NEDA in base all'intervallo di tempo (incluse 24-96 settimane)

per valutare l'impatto di daclizumab su tale parametro. Lo stato NEDA è stato definito come il composito di assenza di recidive cliniche, assenza di progressione della disabilità, assenza di lesioni iperintense in T2 nuove o di recente estensione e assenza di lesioni captanti gadolinio (Gd+).

I risultati di questa nuova analisi dimostrano che un numero significativamente maggiore di pazienti trattati con daclizumab ha conseguito nel complesso uno stato NEDA rispetto ai pazienti trattati con interferone beta-1a durante i primi sei mesi di trattamento e che la differenza tra i trattamenti è risultata più evidente dalla settimana 24 alla settimana 96.

- Dal basale alla settimana 24: Il 41,5% dei pazienti trattati con daclizumab ha conseguito lo stato NEDA rispetto al 32,6% dei pazienti trattati con interferone beta-1a ($p < 0,0001$).
- Settimane 24-96: Il 44,7% dei pazienti trattati con daclizumab ha conseguito lo stato NEDA rispetto al 22,4% dei pazienti trattati con interferone beta-1a ($p < 0,0001$).

“Rispetto ad interferone beta-1a, daclizumab aveva già dimostrato un'efficacia significativa in termini di raggiungimento dello stato NEDA alla settimana 96. Questa nuova analisi si è concentrata sull'efficacia di daclizumab sia durante i primi sei mesi sia dopo i 18 mesi di trattamento al fine di valutare il potenziale impatto dell'attività patologica preesistente. È stato quindi dimostrato che l'efficacia di daclizumab sullo stato NEDA è più evidente al termine del periodo di valutazione”, ha dichiarato il professore Gavin Giovannoni, Presidente di Neurologia al Blizard Institute, Barts e The London School of Medicine and Dentistry.

I dati ad interim di EXTEND confermano l'efficacia a lungo termine e definiscono ulteriormente il profilo di sicurezza del farmaco.

All'ECTRIMS sono stati presentati anche i primi risultati ad interim provenienti da EXTEND, oltre ai dati ricavati da cinque anni di ricerca condotta su pazienti arruolati precedentemente in DECIDE. Secondo quanto dimostrato dai dati, daclizumab è stato associato a benefici a lungo termine nella quota di pazienti

liberi da recidiva e in quelli che non hanno mostrato progressione della disabilità confermata a 24 settimane.

EXTEND è uno studio di estensione di DECIDE, in aperto, di fase III, attualmente in corso, volto a valutare la sicurezza e l'efficacia di daclizumab in 1.516 soggetti. I pazienti che erano stati trattati con interferone beta-1a da due a tre anni (media di 26 mesi) nello studio DECIDE, sono passati a daclizumab nello



studio EXTEND e sono stati confrontati con i pazienti trattati in modo continuativo con daclizumab sia in DECIDE sia in EXTEND.

Il profilo di sicurezza di daclizumab è stato simile a quello osservato nello studio clinico controllato DECIDE. L'incidenza complessiva degli eventi avversi (EA), escluse le recidive della SM, è rimasta stabile nel tempo. La maggior parte degli EA di particolare interesse, tra cui infezioni epatiche, cutanee e linfadenopatia (ingrossamento anomalo dei linfonodi), è stata di grado da lieve a moderato. I risultati ad interim di EXTEND forniscono ulteriori dati a sostegno del profilo di sicurezza a lungo termine di daclizumab.

I dati ad interim sull'efficacia dimostrano che:

- il tasso di recidiva annualizzato (ARR) per i pazienti che hanno assunto daclizumab in modo continuativo negli studi DECIDE ed EXTEND è rimasto stabile (rispettivamente, 0,195 vs 0,156).
- i pazienti che sono passati a daclizumab nello studio EXTEND hanno manifestato una riduzione di ARR da 0,317 durante il primo periodo di trattamento con interferone beta-1a a 0,152 dopo aver ricevuto daclizumab.
- dal basale alla settimana 48 dello studio EXTEND, sono stati osservati dei miglioramenti dei referti della RM nei partecipanti allo studio EXTEND (sulla base del numero di nuove lesioni iperintense in T2, nuove lesioni ipointense in T1 e di lesioni Gd+).



- i pazienti trattati in modo continuativo con daclizumab dal basale di DECIDE fino alla settimana 192 hanno manifestato una riduzione relativa del 21% del rischio di progressione della disabilità confermata a 24 settimane, rispetto ai pazienti trattati con interferone beta-1a in DECIDE e poi passati a daclizumab in EXTEND (hazard ratio: 0,79; intervallo di confidenza al 95%: 0,62–1,00; p=0,047).

Per saperne di più su daclizumab

Daclizumab è approvato per il trattamento delle forme recidivanti della sclerosi multipla (SMR) negli Stati Uniti e nell'Unione Europea. Il dosaggio raccomandato di daclizumab è di 150 mg, da assumere tramite autosomministrazione per via sottocutanea una volta al mese. Daclizumab è attualmente in fase di revisione ai fini dell'approvazione in Svizzera, Canada e Australia. Nelle sperimentazioni cliniche, daclizumab ha dimostrato un'efficacia superiore in termini di riduzione delle recidive e delle lesioni alla RM, rispetto a interferone beta-1a somministrato tramite iniezione intramuscolare e rispetto al placebo.

Daclizumab è un anticorpo monoclonale IgG1 umanizzato che si lega selettivamente alla subunità (CD25) del recettore dell'interleuchina 2 (IL-2) ad elevata affinità. CD25 è espressa ad alti livelli sui linfociti T che vengono attivati nei soggetti con SM.

Daclizumab aumenta il rischio di lesioni epatiche gravi. Aumenta inoltre il rischio di eventi immuno-mediati tra cui linfoadenopatia (ingrossamento dei linfonodi), reazioni cutanee e colite non infettiva, ipersensibilità acuta (reazioni allergiche), infezioni, depressione e riduzione della conta dei linfociti (tipo di globuli bianchi).

Gli eventi avversi più frequenti manifestati dai pazienti trattati con daclizumab comprendevano rinofaringite (infiammazione del naso e di parte della gola), infezioni delle vie respiratorie superiori, rash, influenza, dermatite, dolore orofaringeo (parte della gola), bronchite, eczema, linfoadenopatia, faringite (infiammazione di parte della gola) e aumento dei livelli di alanina transaminasi (ALT; un tipo di enzima epatico).

Daclizumab è disponibile soltanto attraverso il programma REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy) negli Stati Uniti ed è sottoposto al Piano di gestione del rischio (RM) nell'UE. AbbVie e Biogen promuovono congiuntamente daclizumab negli Stati Uniti. Biogen è responsabile della commercializzazione del farmaco in Canada, UE e nel resto del mondo.

DIMETILFUMARATO, LE CONFERME ARRIVANO DALLA REAL LIFE

Nuove evidenze real world e provenienti dalla pratica clinica dimostrano che dimetilfumarato ha garantito un'efficacia elevata e duratura in pazienti di nuova diagnosi e in pazienti precedentemente trattati affetti da sclerosi multipla recidivante remittente (SMRR), confermandone il profilo di sicurezza in pazienti sottoposti a trattamento per un massimo di nove anni.

Questa è la sintesi dei dati sul farmaco che verranno presentati al 32° congresso dell'European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) in corso a Londra.

Le evidenze raccolte nella pratica clinica e negli studi clinici avvalorano gli effetti positivi del trattamento con dimetilfumarato

e ne dimostrano l'efficacia rispetto ad altre terapie per la SM.

Utilizzando i dati ricavati dal registro globale MSBase e la tecnica del propensity score matching, i ricercatori hanno confrontato i tassi di recidiva e gli outcome dopo sospensione del trattamento in 415 pazienti trattati con dimetilfumarato con quelli trattati con altre terapie modificanti il decorso della malattia (disease-modifying therapies) largamente in uso (fingolimod, teriflunomide, interferone beta o glatiramer acetato). MSBase è un registro osservazionale, longitudinale che viene costantemente aggiornato e che raccoglie i dati provenienti da quasi 40.000 pazienti affetti da SM in 72 paesi.



Le evidenze del mondo reale ricavate dall'analisi del registro MSBase mostrano i benefici significativi di dimetilfumarato in termini di tempo alla prima recidiva rispetto a interferone beta (26%; hazard ratio [HR] 0,74; intervallo di confidenza [IC] al 95% 0,57, 0,97), glatiramer acetato (28%; HR 0,72; IC 95% 0,54, 0,95) e teriflunomide (34%; HR 0,66; IC 95% 0,45, 0,99). Il tempo alla prima recidiva nel trattamento con dimetilfumarato e fingolimod è stato simile.

“Il registro MSBase è una delle fonti più ampie di dati real world, che vede il contributo di diversi medici, con l'obiettivo ultimo di migliorare la qualità delle cure per la SM”, spiega il professore Helmut Butzkueven, direttore congiunto del Multiple Sclerosis Service al Royal Melbourne Hospital nonché professore associato presso il Dipartimento di Medicina dell'Università di Melbourne. “Quando abbiamo condotto questa ricerca sull'efficacia comparativa, la tecnica del propensity score matching ha consentito di assicurare caratteristiche somiglianti tra le popolazioni di pazienti, rafforzando quindi l'attendibilità dell'analisi. I dati hanno evidenziato che dimetilfumarato ha ridotto in modo significativo il rischio di prima recidiva rispetto alle terapie iniettive di prima linea e teriflunomide, mostrando un'efficacia comparabile a fingolimod.”

L'analisi del registro MSBase ha valutato inoltre due endpoint secondari, il tasso annualizzato di ricaduta (ARR) e la persistenza in trattamento. Il follow-up a lungo termine su dimetilfumarato nella pratica clinica può rafforzare tale analisi e chiarire gli effetti osservati sull'ARR nei diversi gruppi di trattamento. Sebbene sia stato osservato un aumento di interruzioni del trattamento con dimetilfumarato rispetto a fingolimod e interferone, un'analisi real world retrospettiva e distinta condotta su pazienti trattati con dimetilfumarato e presentata a ECTRIMS, suggerisce che offrire una formazione ai pazienti può essere utile nel ridurre la potenziale interruzione del trattamento.



STRATEGIA SCALARE VS INDUZIONE DEL TRATTAMENTO. ESPERTI A CONFRONTO

Due rinomati neurologi hanno condiviso il loro punto di vista riguardo l'uso di un approccio scalare o di induzione per il trattamento dei pazienti con sclerosi multipla di nuova diagnosi. Il dibattito ha avuto luogo durante la prima sessione Hot Topic della 32° edizione del Congresso dell'European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) 2016.

Le due strategie di trattamento differiscono nell'uso dei più potenti farmaci immunosoppressivi per il trattamento della malattia. La terapia scalare è l'approccio standard oggi utilizzato. Secondo questa strategia i pazienti con sclerosi multipla di nuo-

va diagnosi vengono trattati con farmaci poco potenti ma relativamente sicuri, come l'interferone beta o glatiramer acetato.

L'idea principale alla base di questo approccio è che gli eventi avversi associati al trattamento devono essere proporzionali allo stato di malattia. Se il trattamento non è in grado di controllare la patologia, allora si passa a farmaci più potenti come fingolimod, natalizumab, mitoxantrone o altri farmaci biologici.

Nel caso in cui questi pazienti tendono a recidivare anche questi farmaci, questi ultimi possono a loro volta essere rimpiazzati



con strategie di trattamento con un potere immunosoppressivo maggiore, come il trapianto di cellule staminali o la terapia con ciclofosfamide a dosi elevate. Se il trattamento diventa più aggressivo, la severità degli effetti collaterali potenziali aumenta di conseguenza.

A favore di questa strategia di trattamento è la **Prof.ssa Emmanuelle Waubant** della University of California, San Francisco.

Secondo l'esperta, l'aumento del rischio di infezioni nei pazienti immunocompromessi può avere anche delle conseguenze fatali.

“Visto che la maggior parte dei farmaci immunosoppressori più aggressivi è relativamente nuova, ad oggi esistono solamente pochi dati circa la loro sicurezza per un uso a lungo termine.

Questo significa che non sappiamo ancora se ci saranno altri effetti collaterali nel lungo periodo”, spiega Waubant.

Secondo la professoressa, anche il trapianto di cellule staminali è stato spesso valutato in studi senza gruppi di controllo, rendendo difficile la comparazione degli effetti collaterali. Inoltre, un numero ridotto di studi randomizzati sui più potenti farmaci immunosoppressori ha valutato il loro utilizzo rispetto al placebo o a trattamenti standard, e non esistono trial di ampie dimensioni sulla strategia di induzione del trattamento. In altre parole, al momento ci sono pochi dati che supportano l'uso di questo approccio.

Nelle osservazioni finali, l'esperta ha affermato che solo pochi trattamenti altamente potenti sono in grado di cambiare il si-



stema immunitario in modo tale da estendere la durata della remissione della malattia e ha concluso la sua relazione sottolineando che con il livello di conoscenze oggi disponibili la strategia di induzione del trattamento non sembra essere adatta per la maggior parte dei pazienti.

L'induzione del trattamento è l'approccio opposto. Secondo questa strategia si inizia il trattamento da subito con un trattamento immunosoppressivo aggressivo, seguito da un trattamento di mantenimento con farmaci immunomodulanti un po' meno aggressivi. L'idea alla base di questa strategia è colpire la malattia nel modo più aggressivo possibile fin dalle prime fasi per ritardarne o prevenirne la progressione. Questa strategia, però, richiede una breve durata per minimizzare il più possibile gli effetti collaterali del trattamento.

Oggi, la strategia di induzione del trattamento viene utilizzata solo nei pazienti con una malattia molto attiva o aggressiva, in cui il rischio di disabilità precoce è superiore al rischio di avere effetti collaterali.

A sostenere questa strategia è il **Prof. Gilles Edan** del Central University Hospital di Rennes in Francia il quale ha affermato che l'induzione del trattamento può prevenire la perdita della funzione neurologica.

L'esperto ha citato i risultati di uno studio randomizzato che ha mostrato che l'induzione con mitoxantrone, seguita da un trattamento di mantenimento è in grado di controllare la malattia meglio dell'interferone beta.

Come spiega l'esperto, anche natalizumab è efficace come terapia di induzione, anche se è stato osservato che l'interruzione del trattamento porta a una riattivazione dell'infiammazione. Inoltre, uno studio più recente con alemtuzumab ha mostrato che solo 5 giorni di trattamento con il farmaco endovena portavano a un beneficio duraturo per i pazienti con una malattia recidivante in fase precoce.

Against potent induction early E. Waubant, San Francisco, United States

The initial treatment of early active relapsing remitting MS should be with a potent induction therapy rather standard immunomodulation then escalation G. Edan, Rennes, France

FAMPRIDINA MIGLIORA LA VELOCITÀ DI CAMMINO, MA ANCHE LA MOBILITÀ E ALTRE MISURE DI FUNZIONALITÀ MOTORIA

Il trattamento con fampridina compresse a lento rilascio, non solo migliora la velocità del cammino nei pazienti con sclerosi multipla, ma sembra avere effetti positivi anche sulla mobilità e su altre misure di funzionalità. È quanto emerso dallo studio di fase III ENHANCE, presentato in occasione della 32° edizione del congresso dell'European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) 2016.

Nello studio, i soggetti trattati con 10 mg due volte al giorno di fampridina a lento rilascio hanno mostrato un miglioramento clinicamente significativo della MS walking Scale (MSWS-12) dopo 24 settimane, rispetto ai partecipanti trattati con placebo. Il gruppo assegnato alla fampridina ha mostrato anche miglioramenti della velocità di camminata, dell'impatto fisico della malattia auto-riportato dai pazienti e della funzione delle estremità superiori, con un profilo di sicurezza consistente con quello degli studi precedenti.

ENHANCE ha arruolato 636 pazienti con sclerosi multipla dai 18 ai 70 anni provenienti da 11 centri. Dopo due settimane dall'arruolamento (periodo di screening) i pazienti sono stati randomizzati a ricevere per 24 settimane fampridina a lento rilascio in compresse alla dose da 10 mg due volte al giorno (n = 317; 59% donne, età media, 49 anni) o placebo (n = 319; 57% donne; età media, 48,8 anni).

I criteri di inclusione erano un punteggio da 4 a 7 della scala EDSS (punteggio medio 5,48) e la presenza di sclerosi multipla progressiva o recidivante da almeno tre mesi.

L'outcome principale dello studio erano un miglioramento uguale o superiore a 8 punti della scala MSWS-12 alla fine del trattamento rispetto al basale.

Gli outcome secondari erano il cambiamento rispetto al basale della MS Impact Scale e della Berg Balance Scale (BBS), il miglioramento della funzionalità degli arti superiori valutato attraverso il questionario ABILHAND e il miglioramento del test di velocità Timed Up and Go (TUG).

Alla fine delle 24 settimane di trattamento, il 43,2% dei pzienti trattati con fampridina e il 33,6% dei pazienti trattati con placebo aveva ottenuto un miglioramento di almeno 8 punti della scala the MSWS-12 (odds ratio [OR], 1,6; 95% intervallo di confidenza [CI], 1,2 – 2,3; P = 0,006).

Il miglioramento di almeno il 15% del test di velocità TUG è stato raggiunto da un numero significativamente superiore di pazienti trattati con fampridina rispetto ai pazienti trattati con placebo (43,4% vs 34,7%, rispettivamente; P = 0,03, 1.5 OR (95% CI, 1,0 – 2,1).

I soggetti trattati con fampridina hanno ottenuto anche miglioramenti superiori per quanto riguarda la MS Impact Scale, con una differenza di -3,31 P<0,001, rispetto al placebo.

Inoltre, sono stati osservati anche miglioramenti superiori nella scale NNS e nel questionario ABILHAND con fampridina, ma la differenza rispetto al placebo non era statisticamente significativa.

Per quanto riguarda la sicurezza, 18 e 13 pazienti rispettivamente appartenenti al gruppo fampridina e placebo hanno presentato eventi avversi di qualsiasi tipo. Solo tre pazienti in ogni gruppo hanno presentato eventi avversi severi.

Fampridina è 4-aminopiridina e come tutte le amino piridine agisce bloccando i canali del potassio nei nervi demielinizzati, con conseguente riduzione della dispersione di corrente dagli assoni, ripristino della conduzione neuronale e formazione del potenziale d'azione, ristabilendo così la conduzione neuronale. Nel 2010 l'Fda ha approvato fampridina a rilascio prolungato per il miglioramento della capacità di cammino e nel 2011 il farmaco è stato approvato anche dall'Ema.



trattamento non continuo (definito come trattamento con fingolimod per meno di otto anni).

L'obiettivo primario era quello di valutare se l'uso continuo di fingolimod nel corso di 10 anni riducesse la progressione della disabilità, misurata attraverso il punteggio medio della Expanded Disability Status Scale (EDSS), rispetto al trattamento di durata più breve.¹ Gli obiettivi secondari chiave hanno incluso la percentuale di pazienti con progressione della disabilità, il tem-

po al primo utilizzo di una sedia a rotelle e la percentuale di persone che hanno sviluppato sclerosi multipla secondariamente progressiva a 10 anni con il trattamento continuo con fingolimod rispetto al trattamento non continuo.

Come in ogni studio senza controllo parallelo, devono essere presi in considerazione possibili errori sistematici intrinseci al design dello studio stesso



#ECTRIMS2016

ECTRIMS
EUROPEAN COMMITTEE FOR TREATMENT
AND RESEARCH IN MULTIPLE SCLEROSIS

32ND CONGRESS OF THE EUROPEAN COMMITTEE FOR
TREATMENT AND RESEARCH IN MULTIPLE SCLEROSIS
21ST ANNUAL CONFERENCE OF REHABILITATION IN MS
14-17 SEPTEMBER 2016, LONDON, UNITED KINGDOM

MERCK ANNUNCIA I VINCITORI DEL GRANT FOR MULTIPLE SCLEROSIS INNOVATION 2016

Merck, ha annunciato i **vincitori della quarta edizione dell'annuale Grant for Multiple Sclerosis Innovation (GMSI)** nel corso di un Simposio che si è svolto durante il 32° Congresso dell'European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) a Londra.

Quest'anno sono state ricevute 260 candidature provenienti da 45 Paesi, rappresentative di progetti di ricerca innovativi che

sono condotti in tutto il mondo. A dividersi il grant del valore complessivo di 1 milione di Euro, saranno quattro gruppi di ricerca provenienti da Gran Bretagna, Spagna, Canada, Israele, Germania e Qatar, che potranno così sostenere i seguenti studi:

- *Nuclear magnetic resonance spectroscopy analysis of plasma; a novel, highly sensitive method for monitoring the development and predicting progression in multiple sclerosis:* Professor Daniel Anthony, Department of Pharmacology, University of Oxford, Oxford, Regno Unito.



- *Raman Spectroscopy in multiple sclerosis*: Dr. Elena Martinez de Lapiscina, IDIBAPS-Hospital Clinic, Barcellona, Spagna.
- *Cell-type specific methylation patterns in circulating DNA: Towards the clinical application of an innovative blood-based biomarker for oligodendrocyte and neuronal damage in multiple sclerosis*: Professor Yuval Dor, Department of Developmental Biology and Cancer Research, The Institute for Medical Research Israel-Canada, Gerusalemme, Israele; Dr. Adi Vaknin, Laboratory of Neuroimmunology, Department of Neurology, Hadassah Hebrew University Medical Center, Gerusalemme, Israele; e Dr. Klemens Ruprecht, Department of Neurology, Charité – Universitätsmedizin Berlino, Germania.
- *Corneal Confocal Microscopy: A Rapid Non-invasive Surrogate Endpoint for Axonal Loss and Repair in Multiple Sclerosis*: Professor Rayaz Malik e Dr. Ioannis Petropoulos, Weill Cornell Medicine-Qatar of Cornell University, Qatar Foundation, Education City, Doha, Qatar.

“Merck è impegnata nel migliorare la cura dei pazienti che convivono con la Sclerosi Multipla attraverso l’innovazione interna e lo sviluppo di farmaci, tale approccio che è strategicamente integrato dall’innovazione esterna proveniente dai nostri Grants for Multiple Sclerosis Innovation” ha dichiarato Steven Hildebrand, Chief Medical Officer, e Head of Global Medical Affairs

and Global Drug Safety per il business biofarmaceutico di Merck. “I vincitori del premio di quest’anno studieranno **nuovi metodi per identificare e monitorare la SM e predire la progressione della malattia**. Questi progetti, ancora una volta, evidenziano la ricerca di punta condotta dai team supportati dal GMSI, con l’obiettivo di **trattare la Sclerosi Multipla, riparare i danni causati dalla malattia e fare nuove scoperte che potrebbero un giorno aiutare a prevenirla**”.

Il GMSI è stato lanciato nell’Ottobre del 2012 con l’obiettivo di migliorare la conoscenza della SM in un’ottica di massimo beneficio per le persone che convivono con questa patologia. I precedenti vincitori avevano studiato marcatori molecolari della sclerosi multipla, nuove tecniche di risonanza magnetica per immagini (MRI) e di tomografia a emissione di positroni (PET), tecniche di analisi per rilevare e monitorare la malattia e metodi per ridurre e rimediare ai danni ai nervi causati dall’infiammazione nei pazienti con sclerosi multipla.

Il simposio di premiazione è stato condotto dal Professor David Bates, Emeritus Professor of Clinical Neurology, Royal Victoria Infirmary, Regno Unito, e membro della Commissione Scientifica del GMSI. Nel corso del simposio, Merck ha inoltre annunciato la call for proposals per l’edizione 2017 del GMSI.



Fino ad 1 milione di Euro sarà destinato a finanziare la ricerca innovativa nella Sclerosi Multipla, nei seguenti ambiti:

- Patogenesi della Sclerosi Multipla
- Marcatori predittivi di risposta al trattamento e dei sottotipi di Sclerosi Multipla
- Possibili nuovi trattamenti per la Sclerosi Multipla
- Programmi innovativi di supporto al paziente, dispositivi mobili per la salute o risultati riportati dal paziente

Per maggiori informazioni sul GMSI: www.grantformultiplesclerosisinnovation.org.



CONFERME PER OCRELIZUMAB NELLA RECIDIVANTE REMITTENTE E PRIMARIAMENTE PROGRESSIVA.

Nessuna evidenza di attività di malattia (NEDA) per oltre il 75% delle persone con sclerosi multipla recidivante remittente (SMRR) trattate con ocrelizumab, rispetto a interferone beta-1a. Nessuna evidenza di progressione (NEP) per oltre il 47% delle persone con sclerosi multipla primariamente progressiva (PPMS) trattate con ocrelizumab, rispetto a placebo.

Sono questi i dati più significativi emersi dalle nuove analisi di tre studi di fase III di ocrelizumab condotti in pazienti con sclerosi multipla recidivante remittente (SMRR) e primariamente progressiva (SMPP) presentati in occasione del 32esimo Congresso dello European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), in corso a Londra dal 14 al 17 settembre.

Analisi post-hoc hanno misurato il controllo della malattia usando una combinazione di risultati clinici e di risonanza magnetica (MRI): ocrelizumab ha dimostrato di migliorare il controllo dell'attività di malattia in pazienti con SMRR (nessuna evidenza di attività di malattia - NEDA) e con SMPP (nessuna evidenza di progressione - NEP). Questi endpoint compositi stanno emergendo come nuovi parametri per designare obiettivi di trattamento.

La disponibilità del farmaco è oramai prossima, almeno negli Usa, dove ocrelizumab avendo ricevuto la fast track designation potrebbe arrivare entro la fine dell'anno. Gli analisti ne pre-

vedono il successo e stimano che entro il 2022 le vendite mondiali possano raggiungere i \$4 miliardi.

Con una sola infusione di farmaco ogni 6 mesi, ocrelizumab potrebbe mettere sotto pressione sia altri farmaci per via infusionale, come natalizumab e alemtuzumab, che la nuova generazione di pillole quali dimetil fumarato, fingolimod e teriflunomide.

Un'analisi NEDA dei dati emersi dagli studi di Phase III OPERA I e OPERA II ha confrontato per oltre due anni la non evidenza di attività di malattia durante periodi di tempo differenti.

Si considera che i pazienti hanno raggiunto il NEDA se non presentano nessuna ricaduta, né progressione della disabilità, né lesioni nuove o aumentate di volume misurate mediante risonanza magnetica nel corso di un determinato intervallo di tempo, ad esempio due anni di una sperimentazione clinica.

I dati hanno mostrato che ocrelizumab ha aumentato del 75% la percentuale di pazienti con SMRR che raggiungono il NEDA, rispetto a interferone beta-1a, durante 96 settimane (0-96 settimane, $p < 0.0001$), del 33% i pazienti che raggiungono il NEDA nelle prime 24 settimane e del 72% nelle settimane 24-96 (entrambi $p < 0.001$). La maggior parte dei pazienti ha raggiunto il NEDA nelle prime 24 settimane di trattamento con ocrelizumab (60.8%) e la percentuale è cresciuta durante le settimane 24-96 dello studio (72.2%).

OZANIMOD MANTIENE L'EFFICACIA A 96 SETTIMANE

Alla 32^a edizione del Congresso dell'European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) sono stati presentati i dati relativi alla fase di estensione della durata di 96 settimane dello studio di fase II RADIANCE condotto in pazienti con sclerosi multipla recidivante remittente trattati con il modulatore sperimentale dei recettori 1 e 5 della sfingosina-1-fosfato (S1P) ozanimod.

I risultati dello studio RADIANCE presentati nel 2014 avevano dimostrato una riduzione del numero di lesioni captanti gadolinio (GdE) tra la settimana 12 e la 24 nei pazienti trattati con ozanimod. Nella fase di estensione dello studio, i pazienti originariamente trattati con il farmaco hanno continuato il trattamento alla dose da 0,5 mg (n=41) o 1 mg (n=42). Il 90% dei pazienti che erano entrati nella fase di estensione dello studio ha terminato le 96 settimane previste per l'analisi.

Alla settimana 96, il numero medio di GdE era pari a 0,3 per i pazienti trattati con la dose da 0,5 mg di ozanimod e 0,1 per i pazienti trattati con 1 mg del farmaco, rispetto a 0,4 e 0,1 GdE osservate alla settimana 48 rispettivamente con le due dosi del medicinale.

La percentuale di pazienti senza lesioni GdE era pari al 91% nei pazienti trattati con la dose da 0,5 mg e 89% per i soggetti trattati con la dose da 1 mg del farmaco. Il numero cumulativo di nuove lesioni o lesioni iperintense in T2 allargate era pari a 1,8 con la dose da 0,5 mg e 0,6 con la dose da 1 mg di ozanimod, rispetto a 1,3 e 0,7 lesioni osservate alla settimana 48 rispettivamente con le due dosi del medicinale.

Il 44 e il 39% dei pazienti dei pazienti trattati con la dose da 0,5 mg ha raggiunto lo stato di NEDA (nessuna attività di malattia) rispettivamente alla settimana 48 e 96 e il 62 e il 47% dei pazienti trattati con la dose da 1 mg ha raggiunto tale risultato.

Per quanto riguarda la sicurezza, gli eventi avversi più frequenti osservati con ozanimod alle settimane 48 e 96 erano infezioni minori, come nasofaringiti, infezioni del tratto urinario e respiratorio, ed emicrania. Undici pazienti hanno presentato un aumento di circa tre volte dei livelli di alanina amino transferasi nella fase di estensione di 96 settimane. In questo periodo non sono stati osservati casi di infezioni opportunistiche, cardiache, polmonari, oftalmologiche degne di nota, così come neoplasie associate al trattamento.

Ozanimod

La S1P è una molecola solubile di segnalazione coinvolta in una vasta gamma di processi immunologici, cardiovascolari e neurologici attraverso l'interazione con cinque componenti di una famiglia di recettori accoppiati alla proteina G: S1PR1, S1PR2, S1PR3, S1PR4 e S1PR5.

Ozanimod è un nuovo modulatore per via orale selettivo che regola le piccole molecole S1PR1 e S1PR5 nella fase di sviluppo di patologie infiammatorie immuno-mediate, tra le quali la sclerosi multipla recidivante remittente e le malattie infiammatorie croniche dell'intestino.

A differenza di fingolimod, ozanimod non ha bisogno di fosforilazione per l'attivazione e ha un tempo di dimezzamento di 19

ore, consentendo una somministrazione once-daily. Pertanto provoca una riduzione dose-dipendente della conta dei linfociti circolanti, ma con recupero rapido degli stessi dopo l'interruzione del trattamento a causa della sua breve emivita.

Inoltre ozanimod attraversa la barriera emato-encefalica e ha una bassa concentrazione di picco nel plasma a causa del suo

elevato volume di distribuzione di un assorbimento ritardato, portando a bassa esposizione sistemica che riduce gli effetti di prima dose sulla frequenza cardiaca. Un regime di titolazione della dose terapeutica mitiga ulteriormente potenziali effetti cardiaci di prima dose.



SEQUENZE RETROVIRALI NEL GENOMA CAUSA DI SCLEROSI MULTIPLA, STUDIO CON RALTEGRAVIR NON CONVINC

Il farmaco antiretrovirale raltegravir non si è dimostrato efficace contro la sclerosi multipla, ma gli esperti non sono pronti ad abbandonare la recente teoria la quale suggerisce come la malattia possa avere origine da antiche sequenze retrovirali incorporate nel genoma umano. Lo studio, che però non ha dato i risultati sperati, è stato presentato a Londra in occasione della 32° edizione del Congresso dell'European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) 2016.

Nello studio, non sono state osservate differenze nel numero di lesioni cerebrali tra i pazienti trattati con raltegravir, farmaco che in linea di principio può sopprimere l'espressione di elementi retrovirali, rispetto alla fase pretrattamento.

Come spiegano gli esperti, a causa delle sue numerose limitazioni, lo studio non smentisce la cosiddetta teoria HERV (human endogenous retrovirus) per la sclerosi multipla e attualmente è in corso un altro studio per valutare questo approccio.

Questa linea di ricerca ha origine da alcune analisi precedenti dell'intero genoma umano, le quali avevano mostrato che circa l'8% dell'intera sequenza genomica è costituita da proteine retrovirali come quelle degli enzimi elicasi e integrasi di Hiv. Inizialmente queste porzioni di genoma sono state considerate come "DNA spazzatura", ma studi successivi hanno mostrato che queste sequenze possono venire espresse in alcune circostanze.

Alcune proteine HERV, espresse a partire da sequenze retrovirali integrate nel genoma, sono state isolate dalle lesioni cerebrali di pazienti con sclerosi multipla. Inoltre, sono state osservate alcune correlazioni tra l'infezione da Epstein Barr virus (di per se associata con il rischio di malattia) e l'induzione dell'espressione di HERV.

Altri studi avevano mostrato che individui con infezione da HIV avevano un rischio marcatamente ridotto di sviluppare la sclerosi multipla rispetto alla popolazione generale. Alcuni ricercatori avevano così ipotizzato che il trattamento antiretrovirale potesse giocare un ruolo nel ridurre l'incidenza di malattia nei pazienti con infezione da Hiv.

Complessivamente, tutte queste informazioni suggeriscono che terapie in grado di bloccare l'espressione di HERV possono avere un ruolo nella riduzione del rischio di malattia.

Per testare questa ipotesi, un team di esperti guidati da Gavin Giovannoni, Professore di Neurologia del Barts and the London School of Medicine and Dentistry ha trattato con il farmaco antiretrovirale raltegravir 20 pazienti con sclerosi multipla.

I partecipanti sono stati sottoposti a MRI per valutare le lesioni cerebrali al basale e una volta al mese per un periodo di tre mesi. Successivamente i pazienti sono stati trattati con 400 mg

due volte al giorno di raltegravir per un periodo di tre mesi. Anche durante il trattamento i pazienti sono stati sottoposti a MRI per valutare le lesioni cerebrali.

L'obiettivo principale dello studio era il numero di lesioni captanti gadolinio in T1 dopo il trattamento rispetto al periodo pre terapia. Gli outcome secondari includevano le nuove lesioni o le lesioni allargate in T2 e alcune misure cliniche di ricaduta della malattia e di disabilità.

Nessuna differenza è stata osservata tra il trattamento e il periodo pre trattamento per tutti gli outcome analizzati. Secondo gli esperti, lo studio ha però alcune limitazioni come la scarsa numerosità del campione, la scelta di raltegravir rispetto ad altri farmaci anti Hiv o la scelta di una monoterapia rispetto a un regime combinato come di solito avviene nei pazienti con Hiv.

Attualmente anche un altro gruppo di ricercatori in Svizzera sta valutando la strategia anti HERV utilizzando un anticorpo monoclonale chiamato GNBAC1 che lega alcune particolari proteine HERV. Si tratta di uno studio di fase II che ha arruolato 260 pazienti con sclerosi multipla recidivante remittente. Un primo studio sull'anticorpo monoclonale riportato nel 2014 aveva mostrato che il farmaco era in grado di stabilizzare la conta delle lesioni cerebrali in pazienti con sclerosi multipla.

Bibliografia

Marta M, et al "Phase 2 baseline versus treatment clinical trial of the HIV drug raltegravir in patients with active relapsing remitting multiple sclerosis: The INSPIRE study results" ECTRIMS 2016; Abstract P447.



SCLEROSI MULTIPLA SECONDARIAMENTE PROGRESSIVA, PROMETTE BENE SIPONIMOD IN FASE III

Al 32° Congresso dell'European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), tenutosi a Londra sono stati annunciati i risultati positivi provenienti dallo studio di Fase III EXPAND, i quali dimostrano che BAF312 (siponimod) una volta al giorno per via orale ha ridotto in modo significativo il rischio di progressione della disabilità rispetto al placebo in pazienti con sclerosi multipla secondariamente progressiva (SMSP).

La SMSP è una forma di SM caratterizzata da un continuo peggioramento della funzionalità neurologica nel tempo, a prescindere dalle recidive.

Siponimod è un modulatore selettivo dei recettori della sfingosina-1-fosfato (S1P).

I dati iniziali dello studio EXPAND dimostrano quanto segue:

- Il trattamento con siponimod ha ridotto del 21% il rischio di progressione della disabilità confermata a tre mesi rispetto al placebo ($p = 0,013$). La riduzione del rischio per la progressione della disabilità confermata a sei mesi è stata maggiore, a ulteriore supporto della robustezza dei dati.
- Una consistente riduzione del rischio di progressione della disabilità confermata in tutti i sottogruppi predefiniti, inclusi i pazienti senza recidive.
- Una differenza significativa in favore di siponimod rispetto al placebo per quanto riguarda il tasso annualizzato di recidive, la variazione percentuale del volume cerebrale e la variazione dal basale del volume delle lesioni T2 (lesioni cerebrali iden-

tificate da una risonanza magnetica con immagini T2 pesate). La differenza di cambiamento rispetto al basale nel test Timed 25-Foot Walk (T25FW) non è risultata significativa.

- Siponimod si è dimostrato generalmente sicuro e ben tollerato, con un profilo comparabile a quello di altri farmaci della stessa classe.

EXPAND è il più vasto studio randomizzato e controllato mai condotto finora nella sclerosi multipla secondariamente progressiva. I soggetti arruolati nello studio erano rappresentativi di una popolazione generale di pazienti con SMSP. Dovevano avere una diagnosi di SMSP e anche dimostrare una progressione della disabilità nei due anni precedenti lo studio. La maggior parte dei pazienti aveva una forma non recidivante di SMSP. L'età media all'inizio dello studio era di 48 anni e i pazienti avevano un punteggio mediano della Expanded Disability Status Scale (EDSS) di 6,0, corrispondente all'utilizzo di un sussidio per camminare.

Novartis porterà a termine le analisi complete dei dati di EXPAND e valuterà i prossimi passi in consultazione con le autorità sanitarie. I risultati completi dello studio, compresi i dati sugli endpoint primari e secondari, saranno sottoposti a revisione ai fini della loro pubblicazione.

Lo studio EXPAND

EXPAND è uno studio di Fase III randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, che confronta l'efficacia e la sicurezza

za di siponimod rispetto al placebo in pazienti con sclerosi multipla secondariamente progressiva (SMSP). È il più vasto studio randomizzato e controllato mai condotto finora nella SMSP e ha incluso 1651 persone con sclerosi multipla secondariamente progressiva provenienti da 31 Paesi. Al momento dell'arruolamento nello studio EXPAND, i soggetti avevano un'età media di 48 anni e avevano convissuto con la SM per circa 17 anni.¹ I pazienti avevano ricevuto una diagnosi di SMSP e avevano anche dimostrato una progressione della disabilità nei due anni precedenti lo studio. Avevano inoltre un punteggio della Expanded Disability Status Scale (EDSS) tra 3,0 e 6,5 (compresi), con un punteggio medio di 6,0, corrispondente all'utilizzo di un sussidio per camminare. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere ri-

spettivamente siponimod 2 mg o placebo, secondo un rapporto 2:1.

L'endpoint primario dello studio era il tempo alla progressione della disabilità confermata a tre mesi, misurato tramite la scala EDSS, rispetto al placebo. Gli endpoint secondari comprendevano la misurazione del tempo intercorso dal basale fino alla progressione della disabilità confermata a sei mesi rispetto al placebo, il tempo al peggioramento confermato di almeno il 20% rispetto al basale nel test Timed 25-Foot Walk (T25FW), il volume delle lesioni T2, il tasso annualizzato di recidive (ARR, Annualized Relapse Rate) e la sicurezza e la tollerabilità di siponimod nelle persone con SMSP.



Siponimod

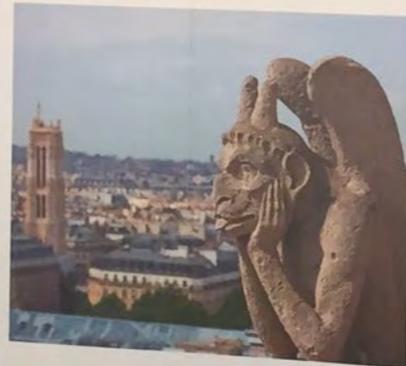
Siponimod è un modulatore selettivo, scientificamente progettato, di specifici sottotipi dei recettori della sfingosina-1-fosfato (S1P). Siponimod si lega al sub-recettore S1P1 sui linfociti, cosa che impedisce loro di penetrare nel sistema nervoso centrale (SNC) dei pazienti con sclerosi multipla (SM). Questo determina gli effetti anti-infiammatori di siponimod.

I sottotipi dei recettori della S1P presi come target da siponimod si trovano anche sulla superficie delle cellule del sistema nervoso centrale che svolgono un ruolo nella genesi della SM secondariamente progressiva (SMSP). Siponimod entra nel sistema nervoso centrale e, legandosi a questi recettori specifici, ha il potenziale di modulare l'attività delle cellule dannose e di contribuire a ridurre la perdita di funzionalità neurologica associata alla SMSP. La specificità dei recettori e le proprietà farmacocinetiche di siponimod (per esempio l'eliminazione più rapida rispetto ai modulatori di S1P di prima generazione) facilitano la sua capacità di impattare su malattie come la sclerosi multipla secondariamente progressiva, migliorando al contempo il suo profilo di sicurezza e la sua comodità di utilizzo.



ECTRIMS
EUROPEAN COMMITTEE FOR TREATMENT
AND RESEARCH IN MULTIPLE SCLEROSIS

actrims
AMERICAS COMMITTEE FOR TREATMENT
AND RESEARCH IN MULTIPLE SCLEROSIS



MSPARIS2017

7TH JOINT ECTRIMS – ACTRIMS MEETING

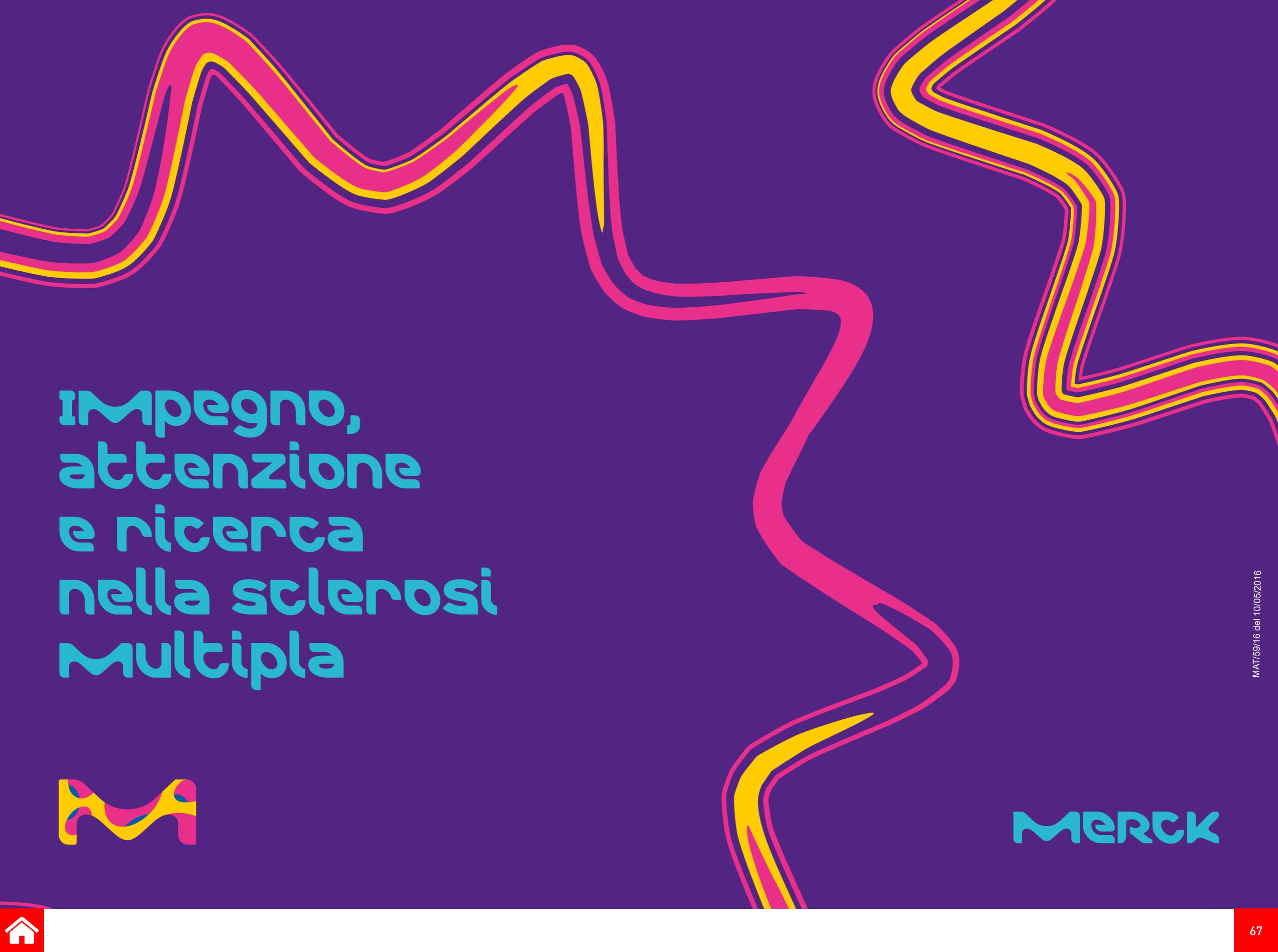
**25 – 28 OCTOBER 2017
PARIS, FRANCE**

www.ectrims-congress.eu

SAVE THE DATE

Openi
Wednesd
Thursday
Friday, 16
Saturday,

Wednesda
Thursday,
Friday, 16 S
Saturday, 17



IMPEGNO,
ATTENZIONE
E RICERCA
NELLA SCLEROSI
MULTIPLA



MERCK

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.

HA COLLABORATO ALLO SPECIALE ESC 2016



Elisa Spelta

SEGUICI SU



ISCRIVITI ALLA NEWSLETTER



REDAZIONE@PHARMASTAR.IT

PHARMASTAR[★]
il Giornale on-line sui Farmaci
WWW.PHARMASTAR.IT

