



# ASSOCIAZIONE AMICI DEL CENTRO PER LA SCLEROSI MULTIPLA

dell'ISTITUTO SCIENTIFICO  
H SAN RAFFAELE ONLUS

[www.acesm.org](http://www.acesm.org)

Foglio d'informazione n° 48

dicembre 2011

## SCLEROSI MULTIPLA - ALLA RICERCA DI NUOVI FARMACI

Lo scopo della nostra ricerca clinica è quello di individuare ulteriori farmaci potenzialmente efficaci nel rallentare il decorso di questa malattia.

Grazie a queste ricerche negli ultimi anni sono stati individuati farmaci che hanno modificato il decorso della SM determinando un rilevante beneficio al paziente. Non è da sottostimare il fatto che in questa malattia ogni paziente risponde in maniera altamente individuale ai vari trattamenti, pertanto è importante avere a disposizione un ampio spettro di farmaci al fine di trovare la terapia maggiormente idonea per il singolo paziente.

Un nuovo farmaco che stiamo studiando per la sclerosi multipla (SM) si chiama Daclizumab ed è già stato studiato mediante un trial randomizzato di fase II (CHOICE) in associazione con interferone in pazienti affetti da SM. I risultati di questo studio suggeriscono che l'aggiunta del trattamento immunomodulante con Daclizumab riduce il numero di lesioni attive e tale dato emerge dal confronto con soggetti trattati unicamente con interferone beta.

Daclizumab è un anticorpo monoclonale antagonista specifico per la sub unità alfa (CD25). CD25 è poco espresso sulle cellule T quiescenti, ma aumenta la sua concentrazione rapidamente quando le cellule T, cellule responsabili

dell'infiammazione, vengono attivate. Anticorpi come questo inducono una espansione di un determinato clone di cellule T in grado di inattivare i linfociti T attivi riducendone la capacità di provocare una risposta auto infiammatoria, responsabile della comparsa di recidive o di nuove lesioni demielinizzanti.

Lo studio con Daclizumab, in atto presso il nostro centro, è una sperimentazione multicentrica, randomizzata, in doppio cieco, a gruppi paralleli, controllata verso farmaco attivo per determinare l'efficacia e la sicurezza di Daclizumab rispetto ad Avonex (IFN beta-1a) in pazienti affetti da SM ad andamento recidivante-remittente. La durata dello studio sarà da un minimo di 96 settimane ad un massimo di 144 settimane.

Nella presente sperimentazione tutti i pazienti assumono un trattamento e dopo una fase iniziale se Daclizumab risulterà efficace tutti i pazienti, anche quelli che assumevano interferone beta, potranno assumere Daclizumab. Il periodo della sperimentazione non è particolarmente lungo in una malattia che normalmente non si modifica in maniera così rapida; peraltro qualora il paziente dovesse presentare altre ricadute lo stesso neurologo che lo segue deciderà se sarà il caso di trattare il paziente con altre terapia.

I principali effetti collaterali causati da Daclizumab sono stati: raffreddore, cefalea, faringodinia, dolore e prurito nel punto d'iniezione, eruzioni cutanee, spossatezza e vertigini.

Nei soggetti trattati con Daclizumab è stato riscontrato un maggior numero di infezioni ed eruzioni cutanee rispetto al placebo. La maggior parte di questi eventi sono stati lievi. Solo in rari casi si sono manifestati reazioni gravi come appendicite, broncopolmonite e sepsi.

Sono possibili reazioni anafilattiche sia dopo la somministrazione di Avonex sia dopo quella di Daclizumab; negli studi solo un paziente ha presentato con Daclizumab tale reazione senza conseguenze permanenti. Peraltro ogni farmaco ha di per sé un potenziale rischio di determinare una reazione anafilattica.

La popolazione in studio consiste di pazienti adulti affetti da SM recidivante-remittente; di età compresa tra 18-55 anni; con una EDSS compresa tra 0.0-5.0; pazienti che abbiano avuto una o due recidive cliniche nel corso dei tre anni precedenti, di cui almeno una nei 12 mesi prima la randomizzazione; oppure una o più recidive cliniche e 1 o più nuove lesioni evidenziate alla RM dell'encefalo nel corso dei due anni precedenti, purché uno dei due criteri si sia verificato nei 12 mesi precedenti la randomizzazione.

Recentemente stiamo studiando un ulteriore nuovo trattamento. Quest'ultimo mirato per la forma primariamente progressiva di malattia. E' la forma meno frequente, rappresenta infatti solo il 10% della SM ed è povera di terapie. Questo nuovo farmaco si chiama Ocrelizumab.

Ocrelizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro CD20, una proteina di membrana presente sulle cellule linfocitarie B allo stato maturo. Il farmaco provoca la scomparsa di tali cellule nel sangue e negli organi linfoidi. Si ritiene che anche i linfociti B siano responsabili dei processi autoimmunitari che promuovono la patogenesi di tutte le varianti cliniche della SM, inclusa la forma primariamente progressiva. La loro eliminazione dal circolo sanguigno potrebbe, pertanto, interrompere il processo infiammatorio che promuove l'autoimmunità cronica.

A validarne l'efficacia clinica, i dati preliminari (relativi ad una sperimentazione in cui Ocrelizumab viene utilizzato nei pazienti affetti da SM ad andamento a ricadute e remissioni confrontato in doppio cieco con placebo

o in aperto con Interferon beta-1a), indicano che Ocrelizumab ha una efficacia marcata nel ridurre le lesioni captanti gadolinio alla RM dell'encefalo e nel diminuire il tasso di ricadute annualizzato, a fronte di un buon profilo di sicurezza.

Ocrelizumab condivide lo stesso meccanismo d'azione di Rituximab, un anticorpo monoclonale chimerico diretto contro CD20, attualmente utilizzato per il trattamento di alcuni tipi di linfomi e nella cura dell'artrite reumatoide. Pur condividendo un meccanismo d'azione simile, Ocrelizumab, essendo un anticorpo umanizzato, potrebbe portare a una minore immunogenicità, particolarmente in caso di trattamento prolungato.

Lo studio attualmente in atto presso il nostro centro, ha l'obiettivo di trovare un farmaco che possa ritardare la progressione soprattutto nelle fasi iniziali, che, come comprensibile, rappresenta un elemento di rilevante importanza. La sperimentazione è multicentrica, randomizzata, in doppio cieco, controllata verso placebo, a gruppi paralleli, prevede una durata minima di 120 settimane. Lo studio inoltre prevede che potrà essere fornito Ocrelizumab fino alla commercializzazione dello stesso a coloro i quali, secondo l'opinione del neurologo curante, potrebbero trarre beneficio da un'ulteriore prosecuzione del trattamento.

Nelle precedenti sperimentazioni con Ocrelizumab, i principali effetti collaterali osservati sono stati generalmente moderati e hanno riguardato reazioni correlate all'infusione (in circa il 30%-44% dei pazienti alla prima infusione). La frequenza, però, si è dimostrata diminuire nel corso delle somministrazioni successive, benchè la riduzione delle cellule B in circolo potrebbe provocare un aumentato rischio di contrarre infezioni.

La popolazione in studio consiste di pazienti adulti affetti da SM ad andamento primariamente progressivo, di età compresa tra 18 e 55 anni, con un livello di disabilità compreso tra 3.0 e 6.5 alla EDSS, con una durata di malattia inferiore a 15 anni per i pazienti con un EDSS allo screening maggiore di 5.0, inferiore a 10 anni per i pazienti con un EDSS minore o uguale a 5.0.

Per concludere per il trattamento della SM ad andamento a ricadute e remissioni sono disponibili diversi farmaci appartenenti alla categoria degli immunomodulanti ed immunosoppressori, mentre per i pazienti con forma primariamente progressiva non è ad oggi disponibile alcun trattamento approvato. Essendo questa forma la meno frequente fra i vari decorsi di questa malattia, sinora è stata penalizzata nella ricerca e soprattutto nel ricercare strategie terapeutiche che possano ritardare l'evoluzione e pertanto l'accumulo di disabilità. Attualmente questi pazienti vengono trattati con sintomatici (antispastici, farmaci per la fatica ecc) e con cicli periodici di riabilitazione motoria; pertanto Ocrelizumab potrebbe presentarsi come un agente farmacologico potenzialmente in grado di agire positivamente.

D.ssa Mariaemma Rodegher - *Neurologo*

## **I RISULTATI DEL NOSTRO CENTRO AL CONGRESSO EUROPEO-AMERICANO SULLA SCLEROSI MULTIPLA (ECTRIMS & ACTRIMS): TERAPIA A MISURA DEL PAZIENTE**

Grazie alle numerose ricerche svolte in questi anni sulla sclerosi multipla (SM), volte alla scoperta di farmaci sempre più efficaci e sicuri nel controllo della malattia, oggi i Centri italiani che si occupano di SM hanno a disposizione numerose strategie terapeutiche tra le quali scegliere in un paziente con una recente diagnosi di sclerosi multipla. Visto l'andamento e l'esordio estremamente variabile di questa malattia da un soggetto all'altro, spesso la scelta terapeutica viene fatta sulla base delle caratteristiche cliniche di presentazione della malattia e di risonanza magnetica dell'encefalo e del midollo. Convenzionalmente il neurologo suddivide queste terapie in due grossi gruppi, terapie di "prima linea" e terapie di "seconda linea". Le terapie di "prima linea" comprendono i farmaci immunomodulanti, l'Interferone beta (Avonex, Rebif e Betaferon) e il Glatiramer Acetato (Copolimero) che sono efficaci nel controllo della malattia, poiché riducono la

probabilità di avere nuove ricadute cliniche del 20-35% e la comparsa di nuove lesioni alla risonanza magnetica del 60-70%, tuttavia in una percentuale inferiore ai farmaci di seconda linea. Le terapie di prima linea hanno dalla loro un elevato profilo di sicurezza sul lungo termine per il paziente, come ci ha dimostrato l'ormai decennale esperienza acquisita dal nostro Centro utilizzando questi farmaci. Le terapie di "seconda linea" come il Natalizumab (Tysabri) e il Novantrone (Mitoxantrone), sono sicuramente più efficaci ma purtroppo hanno più effetti collaterali, poiché associate ad un maggiore rischio di sviluppare infezioni lievi/gravi, tra le gravi la leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) nei pazienti in terapia con Natalizumab e leucemie o patologie cardiache nei pazienti in terapia con Novantrone. Nei pazienti che si apprestano ad iniziare una terapia è quindi di primaria importanza capire chi potrà trarre beneficio da una terapia di prima linea e chi invece necessiterà di una terapia più efficace sin dall'inizio, anche se più rischiosa, per preservare la comparsa di un ulteriore danno del sistema nervoso centrale. Queste scelte vengono fatte mettendo sul piatto della bilancia per ciascun paziente i rischi e i benefici. Generalmente i pazienti con una malattia non aggressiva, secondo i parametri citati prima, iniziano nel nostro Centro con una terapia di prima linea, con efficacia parziale nel controllo della malattia, ma molto più sicura.

Al recente congresso europeo sulla sclerosi multipla (5th Joint Triennial Congress of the European and Americas Committees for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS & ACTRIMS)), tenutosi lo scorso 19-22 ottobre 2011 ad Amsterdam, il nostro Centro ha presentato un lavoro condotto su circa 700 pazienti che afferiscono periodicamente al nostro Centro e che hanno iniziato una terapia di prima linea, con Interferone o Glatiramer Acetato, dal 1996 al 2005. E' stato possibile raccogliere i dati grazie ad un database, utilizzato dal neurologo ad ogni visita ambulatoriale per raccogliere le informazioni cliniche e di risonanza magnetica del paziente. Tutti i dati sono stati raccolti in forma anonima, nel rispetto della tutela dei dati sensibili di ciascun paziente. Obiettivo dello studio confermare quando un nostro malato può iniziare

una terapia di prima linea e quando è invece necessario iniziare con un farmaco più aggressivo. Abbiamo dimostrato che i sintomi all'esordio della malattia, il grado di disabilità iniziale e la quantità di lesioni alla risonanza magnetica aiutano a selezionare la giusta terapia.

Coloro che presentano una malattia molto aggressiva sin dall'inizio dovrebbero iniziare con una terapia di seconda linea. Inoltre abbiamo osservato che i pazienti con nuove lesioni (3 o più) alla risonanza magnetica di controllo eseguita dopo 6-12 mesi di trattamento dovrebbero cambiare subito la terapia passando ad una terapia più aggressiva, poiché in questi soggetti il rischio di sviluppare una maggiore disabilità dopo circa 5 anni di terapia è più elevata. Questo studio è di notevole importanza nella pratica clinica perché permette al neurologo di personalizzare il trattamento sin dall'inizio, scegliendo correttamente la terapia per ciascun paziente sulla base delle caratteristiche cliniche e di risonanza della malattia. È stato infatti dimostrato che la terapia è efficace nel prevenire lo sviluppo di danni neurologici e quindi la comparsa di disabilità a lungo termine se effettuata precocemente.

D.ssa Marzia Romeo

## LA NUOVA FRONTIERA DEI FARMACI ORALI

Quest'anno il consueto appuntamento con il congresso ECTRIMS si è tenuto ad Amsterdam alla fine del mese di ottobre. Negli ultimi anni questo appuntamento portava un prezioso aggiornamento sullo stato dell'arte ed aggiungeva conoscenze sempre più approfondite sui farmaci correntemente utilizzati nella cura della sclerosi multipla. Le novità venivano rappresentate soprattutto dalla ricerca di base che prometteva di farci avere, prima o poi, nuove armi terapeutiche senza però dare un orizzonte temporale ben definito.

Quest'anno l'ECTRIMS è stata invece una grande opportunità per conoscere i dati clinici di studi sperimentali di nuovi farmaci che nei prossimi anni arriveranno negli ambulatori dei centri sclerosi multipla. Nuovi farmaci che,

almeno per quelli in fase più avanzata di sperimentazione, sono rappresentati da trattamenti orali che dovrebbero rispondere all'esigenza di dare un'alternativa valida alle attuali terapie iniettive.

Le novità però non si fermano qui ma si arricchiscono con un ulteriore passo in avanti rappresentato dai risultati clinici emersi che, forse per la prima volta, pongono attenzione particolare alla disabilità che fino ad oggi rappresenta un obiettivo con poche reali prospettive di ottenere risposte valide.

In queste righe, sperando di non scendere in eccessivi tecnicismi, vorrei porre l'attenzione sui farmaci che stanno completando l'iter sperimentale e che, in tempi relativamente brevi affronteranno le Autorità deputate all'autorizzazione per l'utilizzo di queste molecole nella cura delle persone affette da Sclerosi Multipla. LAQUINIMOD: È senza dubbio il farmaco che ha le prospettive migliori per una prossima valutazione autorizzativa. Gli studi di fase III, quelli cioè che devono dare le risposte definitive sulla reale efficacia sull'uomo, sono ormai conclusi e pubblicati su prestigiose riviste di Medicina. La pubblicazione su riviste di primissimo piano solitamente è segnale di una forte rilevanza dei dati che si sono ottenuti nella fase sperimentale. Lo studio ALLEGRO, condotto anche presso il nostro centro Sclerosi Multipla, ha evidenziato che il Laquinimod presenta un'efficacia clinica paragonabile a quella dell'Interferone beta 1-a a monosomministrazione settimanale, riducendo in modo significativo il numero di ricadute dei pazienti con forma Relapsing Remiting di Sclerosi Multipla, ampliando così il pool di farmaci a disposizione del Neurologo. Il dato clinico diventa ancora più interessante analizzando i dati che riguardano la progressione della disabilità. Il Laquinimod, infatti, ha mostrato una riduzione del 40% del rischio di progressione di disabilità misurato con la EDSS nei soggetti trattati con questa molecola rispetto al gruppo di pazienti trattato con Interferone. Questo dato evidenzia un potenziale di terapia che va di là dal solo effetto anti-infiammatorio ma aggiunge per la prima volta un possibile effetto neuroprotettivo che potrebbe svilupparsi anche verso il trattamento delle forme progressive di SM attualmente ancora prive di un

reale specifico trattamento farmacologico.

**BG12 – FUMARATO:** Anche in questo caso i dati presentati allaECTRIMS mostrano che il futuro delle terapie della Sclerosi Multipla passa attraverso la formulazione orale ma, soprattutto, attraverso l'arricchimento del potenziale terapeutico con risultati di efficacia che interessano soprattutto l'ambito della neuroprotezione, svolgendo così un ruolo fondamentale nell'aprire la strada verso le terapie che devono affrontare il trattamento della progressione della disabilità. Il Fumarato ha evidenziato dati di fase II (il primo gradino della sperimentazione sull'uomo) fortemente a favore dell'efficacia sulla prevenzione dell'atrofia cerebrale evidenziata con le metodiche di risonanza magnetica. In parole povere, questo farmaco ha mostrato che il suo utilizzo è in grado di ridurre significativamente il danno che la Sclerosi Multipla determina sul tessuto nervoso che, secondo la maggior parte degli studi sulla malattia, è per gran parte responsabile della progressione della disabilità neurologica. Come detto, il BG12 ha raggiunto la fine della fase II della sperimentazione clinica, mentre gli studi di fase III sono in

corso. Se anche questi, come atteso, confermassero questi dati preliminari, potremmo forse dire che una svolta si sta per avverare nella storia della terapia della sclerosi multipla. Un aspetto importante dei risultati degli studi clinici sul Laquinomod e il BG12 è la scarsa presenza di eventi avversi rilevanti in tutta la loro durata.

Entrambe queste molecole promettono quindi di rappresentare un'arma aggiuntiva ed innovativa per noi neurologi ma soprattutto per le persone con sclerosi multipla. Siamo certamente ancora ben lontani dall'obiettivo finale di curare la malattia ma sicuramente sapere che possiamo contrastare, anche se ancora parzialmente, un aspetto importante della malattia come la disabilità, ci fa sentire sicuri che la strada della sperimentazione scientifica continua e rigorosa sia quella che alla fine consentirà di avere armi sempre più efficaci per curare chi entra nel nostro Centro Sclerosi Multipla.

Dott. Paolo Rossi - *Neurologo*



## LE DOMANDE DEI PAZIENTI

**D:** Sono una paziente affetta da SM. Posso vaccinarci per l'influenza o ci sono precauzioni particolari da seguire?

**R:** Il vaccino per l'influenza è di tipo "inattivato" ed è consigliato nella popolazione generale. E' stato studiato anche nei soggetti affetti da SM ed è considerato sicuro, anche nel caso di terapie intercorrenti quali interferone, copolimero, mitoxantrone, natalizumab o fingolimod. Viene segnalato dalla National MS Society americana come i soggetti in terapia con questi due ultimi composti potrebbero non avere però una piena copertura da parte del vaccino stesso. I soggetti in ricaduta clinica dovrebbero ritardare la vaccinazione di almeno 4-6 settimane dopo l'inizio della problematica neurologica. Le indicazioni provengono da linee guida pubblicate dal Multiple Sclerosis Council for clinical practice, un organismo americano che si occupa di fornire informazioni derivate da opinioni di esperti e dai dati forniti dai centri di controllo per la malattia. Riguardo la vaccinazione anti-influenzale, studi precedenti avevano già segnalato che la stessa non provoca un rischio aumentato di ricadute, per cui si ritiene che (discutendo prima con il proprio neurologo di fiducia) la possibilità di eseguire la vaccinazione antinfluenzale possa essere valutata serenamente nei pazienti affetti da SM.

Dott. Bruno Colombo - *Neurologo*

# MANIFESTAZIONI



## FESTA DEGLI AUGURI

Quest'anno si svolgerà il 17 Dicembre.

Come è ormai tradizione, dopo l'incontro con il prof. Comi alle ore 15.00, ci ritroveremo tutti per un brindisi presso la Piazzetta degli Amici

DIMER HSR Via Olgettina, 48

allietati dalla Fanfara del Comando 1<sup>a</sup> regione Aerea

*Siete tutti invitati.*

## TORNEO DI GOLF

E' in fase di organizzazione il prossimo Torneo di Golf, che come di consueto si terrà sul campo di Castel Conturbia all'inizio dell'estate, grazie al supporto della Banca Albertini Syz.



## UN GRAZIE PARTICOLARE

Al  *Consorzio Tutela Grana Padano*

che mette a nostra disposizione il suo prodotto più pregiato. Rimandiamo per i dettagli al nostro sito: [www.acesm.org](http://www.acesm.org)



A  **MANAGERITALIA**

da sempre vicina ad ACeSM, che anche quest'anno festeggia il Natale con lo spettacolo "Sister Act" il prossimo 15 Dicembre. Parte del ricavato verrà devoluto alla nostra Associazione.



# 5%

Ricordiamo a tutti il nostro numero di Codice Fiscale:

# 08510350153



## IL VOSTRO INDIRIZZO MAIL

Invitiamo i lettori interessati a ricevere il notiziario via mail, ad inviarci il proprio indirizzo di posta elettronica: oltre a ridurre i tempi, questo ci permetterà una riduzione dei costi di spedizione

## CONTRIBUTI

*Qui di seguito potete trovare i nostri riferimenti per eventuali contributi:*

Banca Popolare di Milano Ag. 0013

Iban IT65 F 05584 01613 000000013780

c/c Postale: 56019201