



**DALLA RICERCA SCIENTIFICA ALLA CURA:**  
**SPERIMENTAZIONE CLINICA  
 E DIRITTI DEI PAZIENTI**  
 Comitato Etico Regionale delle Marche

Facoltà di Medicina e Chirurgia  
 Università Politecnica delle Marche



**12 Ottobre 2017**  
**ANCONA**  
 Presidente del Convegno:  
 Prof. Paolo Pelaia  
 Direttore del Dipartimento di Emergenza  
 ed Accettazione, A.O.U. Ospedali Riuniti Ancona  
 Presidente Comitato Etico Regionale delle Marche

# La Sperimentazione nella Malattia di Alzheimer, Sclerosi Multipla, Epilessia

Dott. Marco GUIDI  
 Direttore Responsabile UOC Neurologia  
 AOORMN Pesaro





# SPERIMENTAZIONE CLINICA

L'iter è rappresentato da una serie di passaggi obbligatori per affrontare e risolvere incognite riguardanti:

- la sicurezza (tossicità, tollerabilità),
- la posologia (dose e via di somministrazione)
- l'utilità clinica, inclusi i vantaggi di un nuovo farmaco rispetto ad eventuali trattamenti già in commercio per le stesse indicazioni terapeutiche.

Si parla di studi clinici di fase I, II e III, definiti studi pre-registrativi. Questi vengono utilizzati per richiedere alle autorità competenti la registrazione del nuovo farmaco, ossia l'autorizzazione alla commercializzazione ed alla prescrizione, o l'autorizzazione all'utilizzo per nuove indicazioni terapeutiche se il farmaco è già in commercio.

→ Una terapia è finalmente disponibile per i pazienti solo quando anche le singole regioni ed in alcuni casi le singole ASL la inseriscono nei loro prontuari. In genere in questa fase viene anche attuato uno specifico piano di farmacovigilanza.

FASE 1

FASE 2

FASE 3

EMA

AIFA

ENTI LOCALI

**FASE I.** Il primo passo nella sperimentazione di un nuovo farmaco è quello di determinare la sicurezza di singole dosi singole in un piccolo numero di volontari sani. Questa fase aiuta i ricercatori a capire alcuni aspetti su come funziona il farmaco in questione e si stabilisce anche il dosaggio da utilizzare successivamente.

**FASE II.** Se il trattamento risulta essere sicuro, iniziano studi per determinare l'efficacia del farmaco nel persone con la condizione da trattare. Questi studi possono durare diversi mesi o anni e coinvolgere un numero maggiore di persone. Lo studio potrà essere:

- Controllato: il farmaco viene confrontato con un trattamento standard o placebo;
- Doppio cieco: né i ricercatori né i partecipanti sanno quale trattamento ricevono;
- Randomizzato: i partecipanti sono assegnati in modo casuale a ricevere un trattamento attivo o placebo

**FASE III.** Se un farmaco mostra efficacia, viene condotto uno studio più ampio. Questi studi clinici possono essere condotti in diversi centri (multicentrici) e in diversi Paesi, e possono durare diversi anni. Tali studi consentono ai ricercatori di valutare con maggiore precisione il potenziale del nuovo farmaco in un a più ampia gamma di persone e confrontarlo con i trattamenti esistenti

**Autorizzazione EMA (European Medicines Agency).** I dati di tutte le fasi precedenti e i risultati degli studi clinici vengono presentati all'autorità di regolamentazione competente. Se le autorità decidono che il nuovo farmaco è efficace, sicuro e incontra gli standard di qualità, viene rilasciata l'autorizzazione all'immissione in commercio o di licenza.

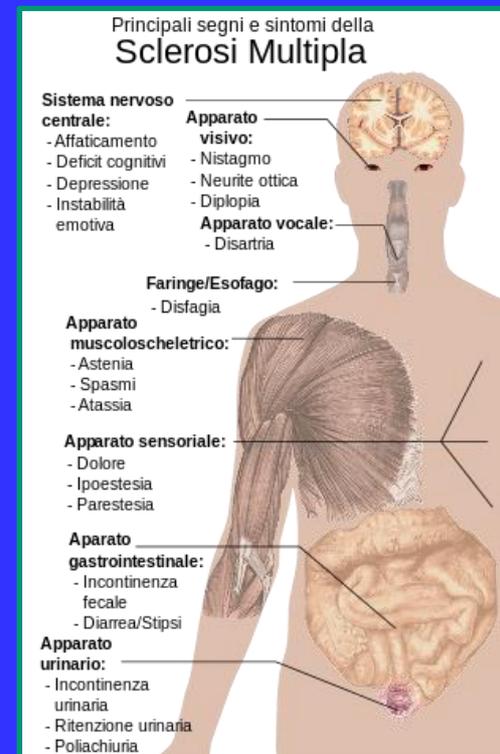
**Autorizzazione AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco).** Successivamente all'autorizzazione da parte dell'EMA, l'Agenzia Italiana del farmaco opera le sue valutazioni fornendo le indicazioni specifiche per l'utilizzo di quel determinato farmaco.

**Enti locali.** L'iter di approvazione che porta le terapie alle persone si conclude solo quando anche le singole regioni ed in alcuni casi le singole ASL inseriscono nei loro prontuari il nuovo farmaco. In genere in questa fase viene anche attuato uno specifico piano di farmacovigilanza.



# Sclerosi Multipla

Negli ultimi anni il trattamento della sclerosi multipla è notevolmente cambiato: moltissimi studi sono in corso in tutto il mondo per sperimentare nuovi approcci alla malattia, per ottenere farmaci più efficaci e con scarsi effetti collaterali, e migliorare la qualità di vita delle persone con SM.



# Epidemiologia e impatto economico (dati AISM)

- **Per l'incidenza** si stima che ogni anno in Italia vi siano circa 3.400 nuovi casi (5-6 nuovi casi all'anno ogni 100.000 persone, 12 in Sardegna); la mortalità in Italia è pari a 0,4 ogni 100.000 persone.
- **La prevalenza media** della sclerosi multipla per l'Italia si stima intorno ai 188 casi per 100.000 abitanti con eccezione della Sardegna (360 casi per 100.000 abitanti).
- **Il costo medio annuo** per persona con SM ammonta a 45.000 euro per un totale di circa 5 miliardi di euro all'anno in Italia, a cui si aggiungono i costi intangibili stimati come oltre il 40% dei costi totali. L'impatto economico della SM aumenta all'aumentare della gravità della patologia: da circa 18.000 euro nelle fasi iniziali della malattia a 84.000 euro per i malati gravissimi. I costi sanitari a carico del SSN rappresentano il 34% del totale; i costi non sanitari, invece, prevalentemente a carico di persone e familiari sono il 37% del totale. A causa della malattia l'onere economico per perdita di produttività è pari a 13.000 euro anno per persona corrispondente a 13 settimane lavorative/anno.

# Patogenesi SM

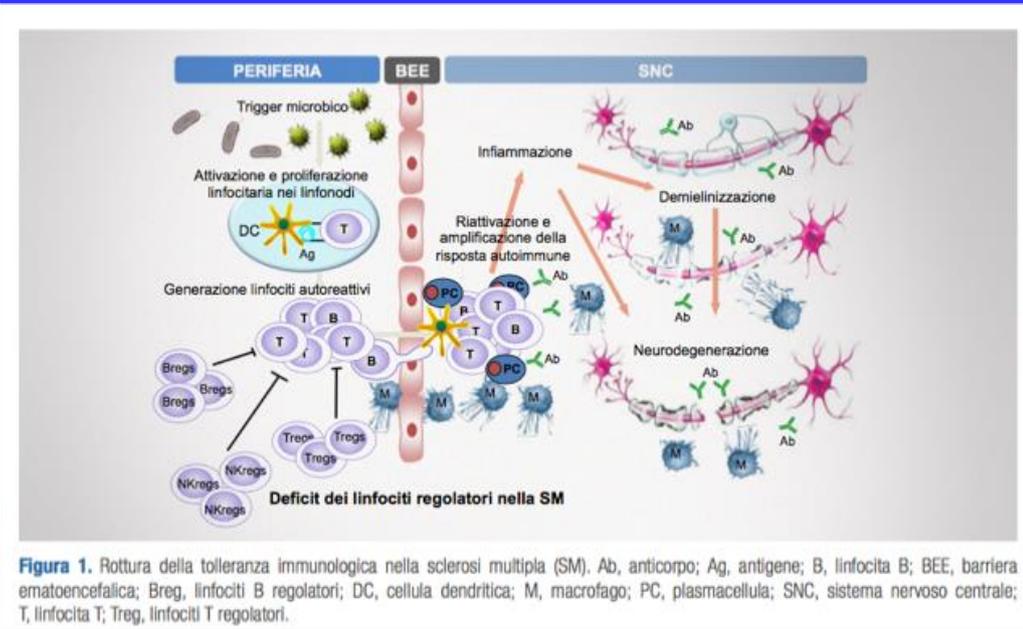
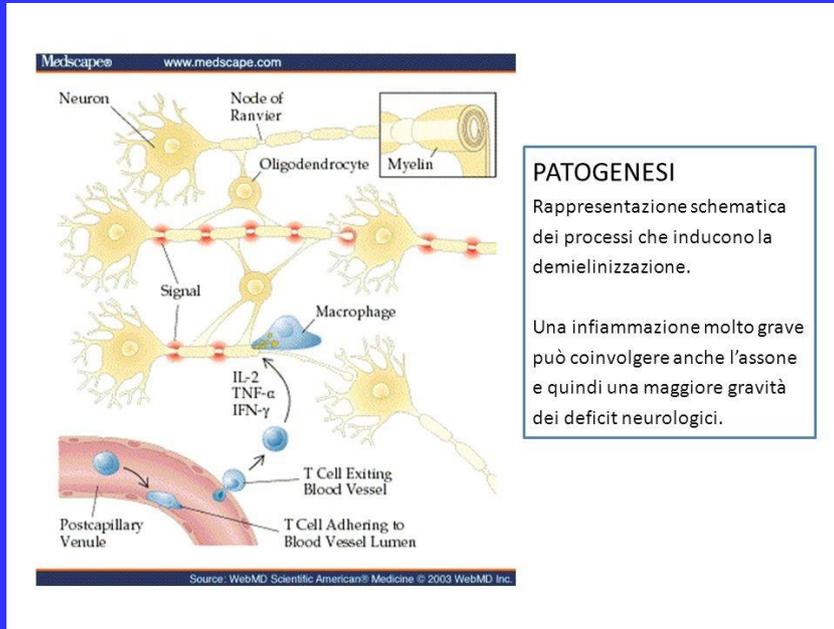


Figura 1. Rottura della tolleranza immunologica nella sclerosi multipla (SM). Ab, anticorpo; Ag, antigene; B, linfocita B; BEE, barriera ematoencefalica; Breg, linfociti B regolatori; DC, cellula dendritica; M, macrofago; PC, plasmacellula; SNC, sistema nervoso centrale; T, linfocita T; Treg, linfociti T regolatori.

I segni distintivi patologici della malattia sono la demielinizzazione e l'infiammazione. Secondo una spiegazione strettamente immunologica della sclerosi multipla, il processo infiammatorio è causato dalle cellule T. Queste entrano nel cervello attraverso interruzioni della barriera emato-encefalica. Prove su cavie animali dimostrano inoltre un ruolo anche delle cellule B in aggiunta a quello delle cellule T nello sviluppo della malattia.

Le cellule T riconoscono la mielina come estranea e vi si legano innescando processi infiammatori e stimolando il rilascio di altri componenti del sistema immunitario, come le citochine e gli anticorpi. La loro presenza provoca, nella barriera emato-encefalica, una serie di altri effetti dannosi quali edema, attivazione di macrofagi e attivazione di ulteriori citochine e proteine citotossiche.

# Terapie in sperimentazione

## **1. Antimetaboliti**

- Cladribina

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

- Laquinimod

## **3. Anticorpi (blocco linfociti B)**

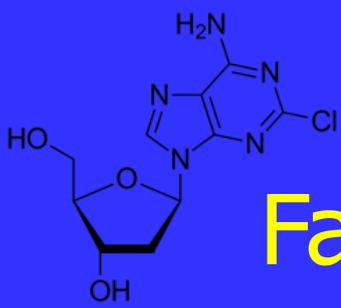
- Ocrelizumab

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

- Siponimod

## **5. Altri meccanismi**

- MD1003,
- Masitinib
- Statine



# Antimetabolita: Cladribina

## Fase di sviluppo della terapia: EMA

**Farmaco immunosoppressore**, assumibile per via orale, in fase di registrazione per il trattamento della sclerosi multipla recidivante-remittente.

Azienda produttrice : Merck Serono.

Il farmaco viene somministrato per **via orale** con brevi periodi di trattamento della durata di 4/5 giorni, che dovranno essere ripetuti successivamente.

**Meccanismo d'azione:** interferisce con la proliferazione dei linfociti e determina una riduzione dei linfociti T e B circolanti.

### Indicazioni terapeutiche

Attualmente in Italia è approvato un farmaco somministrato per via endovenosa a base di cladribina con il nome commerciale Leustatin (Janssen-Cilag), utilizzato come trattamento in campo oncologico per la leucemia a cellule capellute e la leucemia linfocitica cronica.

Quali sono gli ultimi risultati ottenuti fino ad oggi nella SM recidivante remittente?

Durante l'American Academy of Neurology di aprile 2016 vengono presentati i risultati di due studi **ONWARD** (Oral Cladribine Added-ON to Interferon- $\beta$  in Patients With Active Relapsing Disease) e il **CLARITY EXTENSION** (estensione dello studio CLARITY). Il primo ha dimostrato risultati clinici e di risonanza magnetica migliori in coloro che erano trattati con Cladribina in aggiunta alla terapia con interferone rispetto a coloro che assumevano solo l'interferone. Questa combinazione, tuttavia, era associata ad **una maggiore incidenza di linfopenia di grado severo**. I risultati del secondo studio hanno evidenziato che **il miglioramento dei parametri clinici** (numero di ricadute e progressione di disabilità), osservato nei partecipanti dello studio CLARITY trattati per due anni con cladribina, si mantiene senza ulteriore trattamento attivo per i due anni successivi.

### ITER REGOLATORIO.....

#### Gennaio 2017

Pubblicati online sul numero di Gennaio 2017 sulla rivista Multiple Sclerosis i dati di un'analisi post-hoc dello studio di fase III Clarity.

L'attuale analisi ha valutato **l'effetto di cladribina sulla perdita di volume cerebrale nel corso di due anni** e analizzato l'associazione tra la perdita di volume cerebrale con la progressione di disabilità confermata in 1.025 pazienti (77,3%) dello studio Clarity. La percentuale media di perdita di volume cerebrale per anno è risultata significativamente ridotta in coloro che erano stati trattati con cladribina compresse rispetto a coloro che erano stati trattati con placebo. Anche **il rischio di progressione della disabilità è apparso significativamente più basso** in coloro che avevano ricevuto la cladribina. Questa analisi confermerebbe il legame tra ridotta atrofia cerebrale e ridotta progressione della disabilità.



# Trattamenti con meccanismo d'azione ancora non completamente chiarito: **LAQUINIMOD**

## Fase di sviluppo della terapia: EMA

Definizione/meccanismo d'azione: deriva dalla linomide (Roquinimex), viene considerato un immunomodulante con diversi **meccanismi** di azione a livello del sistema immunitario, ma non completamente chiariti.

Azienda produttrice: Teva pharmaceuticals.

Modalità di somministrazione: **Via orale**.

Indicazioni terapeutiche (già approvate): Nessuna.

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

### *TRIAL CLINICI EFFETTUATI*

2000

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

2004

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

---->>> Successivamente sono stati condotti due studi di fase III: **ALLEGRO e BRAVO**.

### *TRIAL CLINICI IN REALIZZAZIONE*

**CONCERTO**. Valuterà due dosi di laquinimod (0,6 mg e 1,2 mg) o placebo in circa 1.800 persone con **SM recidivante-remittente** per un massimo di 24 mesi. L'obiettivo primario è la **progressione della disabilità misurata con EDSS**. A seguito di preoccupazioni circa gli effetti collaterali cardiovascolari, la somministrazione del dosaggio più elevato è stata interrotta.

**ARPEGGIO**. Studio di fase II, della durata di 48 settimane, con lo scopo di valutare l'effetto di due dosaggi del farmaco e placebo sulle **variazioni di volume cerebrale** in 375 persone con **SM primariamente progressiva**. Inoltre lo studio osserverà anche la progressione della disabilità, la comparsa di nuove lesioni alla risonanza magnetica. A seguito di preoccupazioni circa gli effetti collaterali cardiovascolari, la somministrazione del dosaggio più elevato è stata interrotta.

# Anticorpi in grado di bloccare i linfociti B: **Ocrelizumab**

## Fase di sviluppo della terapia: EMA

È un **anticorpo monoclonale**, in grado di legarsi in maniera specifica alla **molecola CD20** presente sulla **superficie di alcune cellule B**, che si ritiene siano responsabili di una risposta immunitaria anormale che causa il danneggiamento della mielina.

*In precedenza ocrelizumab è stato sperimentato per il trattamento dell'artrite reumatoide e del lupus, ma nel 2010 l'azienda produttrice aveva annunciato la sospensione degli studi clinici a causa della comparsa di gravi infezioni opportunistiche.*

Come si assume il farmaco?

Il farmaco viene somministrato per via **endovenosa ogni 6 mesi**.

Quali sono i risultati ottenuti fino ad oggi?

## **SM recidivante-remittente**

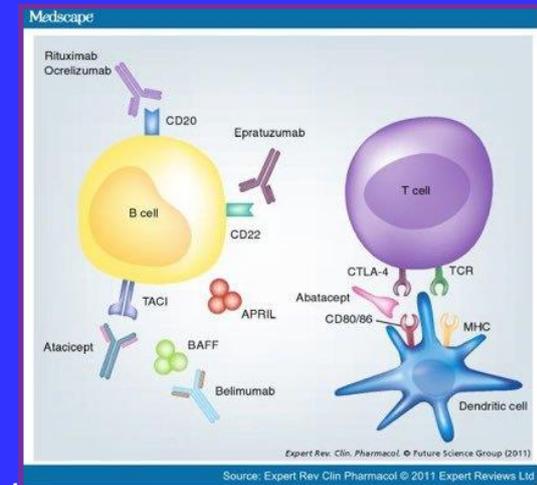
Studio di fase II che ha coinvolto 218 persone con SM recidivante remittente, suddivisi nei seguenti gruppi di trattamento: ocrelizumab 600mg e 2000mg, interferone beta 1° somministrazione settimanale e placebo). Dopo 24 settimane nel gruppo a dosaggio di farmaco più basso il **numero di lesioni attive alla risonanza** era diminuito del 89% e del 96% nel gruppo a dosaggio più elevato rispetto al gruppo con placebo.

### TRIAL CLINICI

Studi di fase III

**OPERA I e II**, entrambi studi di fase III, randomizzati, in doppio cieco, multicentrici internazionali, che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di ocrelizumab (600 mg somministrato per infusione endovenosa ogni sei mesi) rispetto a interferone beta-1a (44 mcg somministrato per iniezione sottocutanea tre volte alla settimana) in 1.656 persone.

In entrambi gli studi, ocrelizumab **ha ridotto significativamente il tasso annualizzato di ricaduta** (obiettivo primario di entrambi gli studi) **di circa il 50 per cento** rispetto all'interferone beta-1a per un periodo di due anni. Inoltre, sono stati raggiunti anche gli obiettivi secondari, come per esempio **ritardare in modo significativo la progressione della disabilità**. Infine, ocrelizumab ha anche significativamente **ridotto i segni dell'infiammazione e la comparsa di nuove lesioni captanti mezzo di contrasto alla risonanza magnetica**.



## SM primariamente progressiva

ORATORIO è uno studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, multicentrico per valutare l'efficacia e la sicurezza di ocrelizumab (600 mg somministrato per infusione endovenosa ogni sei mesi; ogni somministrazione era suddivisa in due infusioni di 300mg a distanza di due settimane) rispetto al placebo in 732 persone con SM primariamente progressiva.

L'obiettivo principale di questo studio era valutare l'efficacia del farmaco nel contrastare la **progressione della disabilità** mantenuta per 12 e 24 settimane, misurata tramite EDSS.

In entrambi i casi il farmaco:

- ha ridotto questo risultato del 24% per il primo obiettivo e del 25% per il secondo, rispetto al gruppo con placebo.
- ha diminuito il volume delle lesioni T2 iperintense
- ha ridotto il tasso di atrofia cerebrale del 17,5 per cento rispetto al placebo.

Quali sono **gli effetti collaterali** segnalati negli studi?

In uno studio di fase II condotta sulla SM recidivante remittente gli effetti collaterali più gravi erano rari.

Una persona inserita nel gruppo con dosaggio da 2000 mg è deceduta per edema cerebrale, dopo un risposta infiammatoria sistemica con conseguente sindrome da disfunzione multiorgano, ma la correlazione con il farmaco non è chiara.

Durante gli studi di fase III (Opera I, Opera II e Oratorio) , si sono verificate reazioni correlate all'infusione da modeste a moderata, mentre l'incidenza di infezioni gravi era identica per tutti i trattamenti presenti in sperimentazione.

Nello studio Oratorio si sono verificati tumori, ma la correlazione con il farmaco non è stata ancora chiarita.

# Modulatori dei recettori della sfingosina 1-fosfato (s1pr)

## **SIPONIMOD (BAF312)**

### Fase 3



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

Azienda produttrice Novartis

Modalità di somministrazione: **Compresse da assumere una volta al giorno**

Effetti collaterali

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

#### TRIAL CLINIC EFFETTUATI

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

Nel 2013 vengono pubblicati I risultati dello studio di fase II denominato BOLD, progettato per valutare il dosaggio migliore di farmaco per ridurre l'attività di malattia, valutata attraverso la risonanza magnetica. Lo studio condotto su 188 persone con SM recidivante-remittente che hanno assunto il farmaco per 3 a 6 mesi. Il siponimod **ha ridotto il numero di lesioni cerebrali, visualizzate alla risonanza magnetica fino al 80% e ha ridotto i tassi di ricaduta rispetto al placebo.**

Nel 2014 sono stati comunicati i risultati dello studio di estensione dello studio BOLD, che hanno sostanzialmente confermato i risultati precedentemente ottenuti.

##### **EXPAND (Exploring the Efficacy and Safety of Siponimod in Patients With Secondary Progressive Multiple Sclerosis).**

Nell'agosto 2016 l'azienda produttrice ha comunicato i primi risultati dello studio di fase III (Expand) sull'efficacia del trattamento orale Siponimod, condotto su 1651 persone con SM secondariamente progressiva.

Obiettivo principale dello studio **era un miglioramento del tempo di progressione della disabilità confermata a tre mesi**, valutata tramite Expanded Disability Status Scale (EDSS), rispetto al placebo. I primi dati preannunciati avrebbero **mostrato il raggiungimento di tale obiettivo.**

# Altri meccanismi: MD1003

## Fase EMA

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

Azienda produttrice MedDay Pharma.

Modalità di somministrazione: Orale attraverso capsule.

Effetti collaterali

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

TRIAL CLINICI EFFETTUATI

Un piccolo studio pilota condotto su 23 persone con **sclerosi multipla primariamente e secondariamente progressiva** ha fornito la prova iniziale sull'efficacia e la sicurezza della biotina impiegata ad alti dosaggi.

Si è trattato di uno **studio condotto in aperto**, i partecipanti sono stati trattati con **alte dosi di biotina (100-300 mg/die) da 2 a 36 mesi**, 21 soggetti sui 23 totali hanno mostrato evidenze di miglioramento della disabilità, da 2 a 8 mesi dopo l'inizio del trattamento.

\*-> MS-SPI

Partecipanti:  
deambulazione  
-> Hanno assunto  
12 mesi.

Le persone che  
assumevano far

**Obiettivo primario**  
del 13% del gruppo

Dopo 24 mesi  
partecipanti che

-> MS-ON - N

RICERCHE FUTURE

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

Questo studio denominato SPI2 confronterà MD1003 (300 mg/die) con placebo in circa 300 persone con SM primariamente o secondariamente progressiva. I partecipanti potranno prendere MD1003 o placebo per i primi 15 mesi, dopo questo periodo tutti i partecipanti prenderanno MD1003 per ulteriori 12 mesi.

L'obiettivo principale sarà valutare il numero di persone che avranno un miglioramento della loro disabilità, definita sia come una diminuzione del punteggio EDSS o una riduzione del tempo nell'esecuzione del test T25-FW.

La data prevista per il termine dello studio è settembre 2019.

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

difficoltà nella  
B per ulteriori  
partecipanti  
mesi; meno  
(%) dei

# Altri meccanismi: **MASITINIB, AB1010**

## Fase 3

Appartiene a una classe di farmaci chiamati inibitori della tirosin-chinasi che bloccano i processi biochimici coinvolti nel processo infiammatorio e le risposte immunitarie.

Il farmaco colpisce preferenzialmente i mastociti (cellule coinvolte nelle allergie e nel processo infiammatorio).

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

Azienda produttrice: Ab science

Modalità di somministrazione: Via orale attraverso compressa, due volte al giorno.

Effetti collaterali

Gli effetti collaterali più comuni sono stati astenia, eruzioni cutanee, nausea, edema e diarrea.

Quali sono i principali risultati ottenuti fino ad oggi?

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

STUDI IN FASE DI REALIZZAZIONE

**Masitinib in patients with primary progressive or relapse-free secondary multiple sclerosis**

Reclutamento 450 partecipanti a centri di studio negli Stati Uniti e Francia. I partecipanti potranno prendere sia masitinib o placebo per 20 mesi

# Prima sperimentazione al mondo che valuta la sicurezza del trapianto di **cellule staminali neurali** in persone affette da sclerosi multipla progressiva.

È uno studio cosiddetto di **fase I**,  
cioè uno studio che valuta la sicurezza del trattamento, e non la sua efficacia.

Durata dello studio prevista: 3 anni

A maggio 2017 è stata eseguita la prima infusione su un paziente ma lo studio coinvolgerà in tutto 12 persone con SM progressiva, con disabilità tale da comprometterne la piena capacità di deambulare, con una durata di malattia non superiore a 20 anni, che abbiano già sperimentato le terapie a oggi disponibili con scarso o nessun successo, e che abbiano avuto un peggioramento della malattia nell'ultimo anno.

I pazienti saranno suddivisi in 4 gruppi, di 3 pazienti l'uno, che riceveranno, con un'unica puntura lombare, un numero di cellule crescente, da circa 50 milioni di cellule per il primo gruppo fino ad arrivare a 400 milioni per l'ultimo.

La divisione in gruppi è necessaria perché deve trascorrere un tempo sufficiente sia fra un paziente e l'altro (15 giorni) sia fra i vari gruppi di trattamento (3 mesi) per essere sicuri che non ci siano effetti collaterali non preventivati.

Se tutto andrà bene ci vorrà quindi 1 anno per completare la fase di somministrazione, a cui seguiranno due anni di controlli dei pazienti trapiantati per valutare l'insorgenza di eventuali effetti collaterali.

# Epidemiologia delle demenze

Soggetti ultrasessantenni a livello mondiale 900 milioni  
rappresentano il 12% della popolazione nel 2050 sono previsti  
2.4 miliardi di persone pari al 21%  
47 milioni affetti da demenza ora, 131,5 nel 2050

in Italia i soggetti ultrasessantenni al 2015 (ricerca  
Censis-AIMA) rappresentano il 22% della popolazione

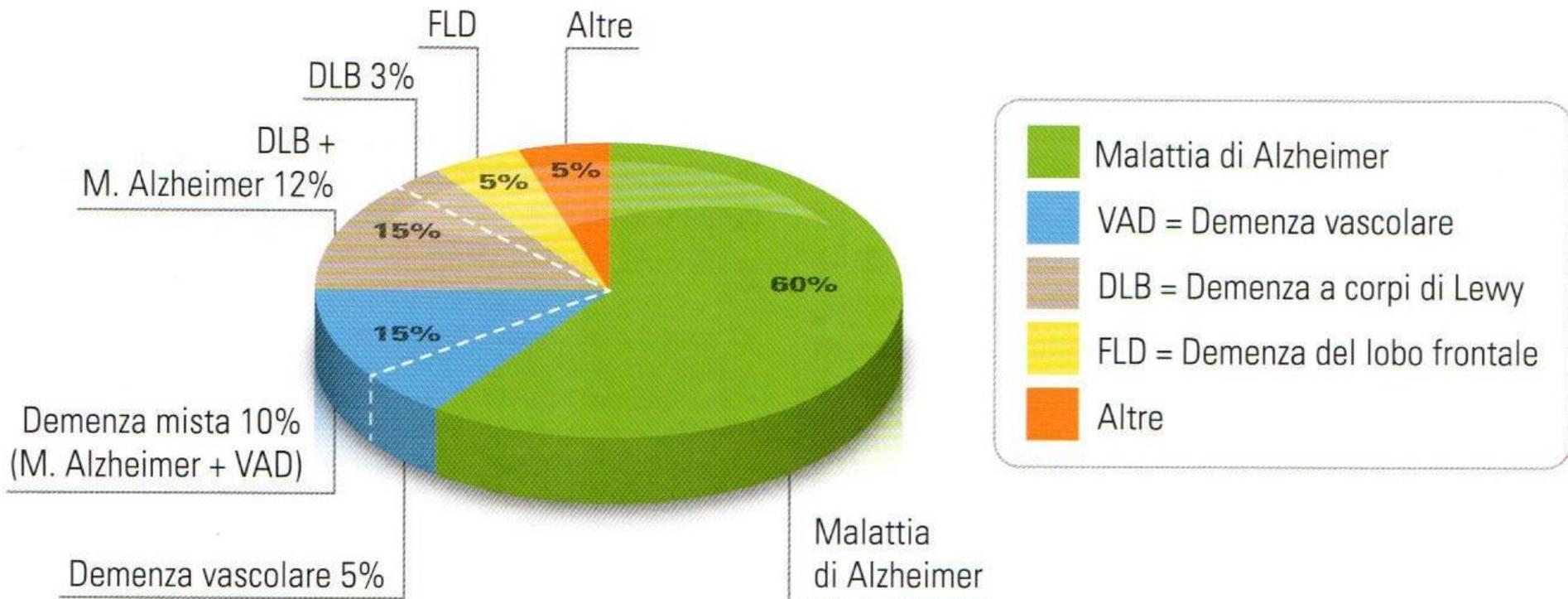
MCI (mild cognitive impairment) viene stimato presente  
nel 19% degli ultrasessantacinquenni

La percentuale di conversione in demenza è al 46%

**Costi diretti legati alla Demenza (cure mediche) e indiretti (assistenza informale) ammontano a 11 miliardi di euro di cui il 73% a carico delle famiglie, con costo medio annuo delle famiglie pari a 70.587 euro comprensivo**

# Malattia di Alzheimer

## PREVALENZA DELLE VARIE FORME DI DEMENZA



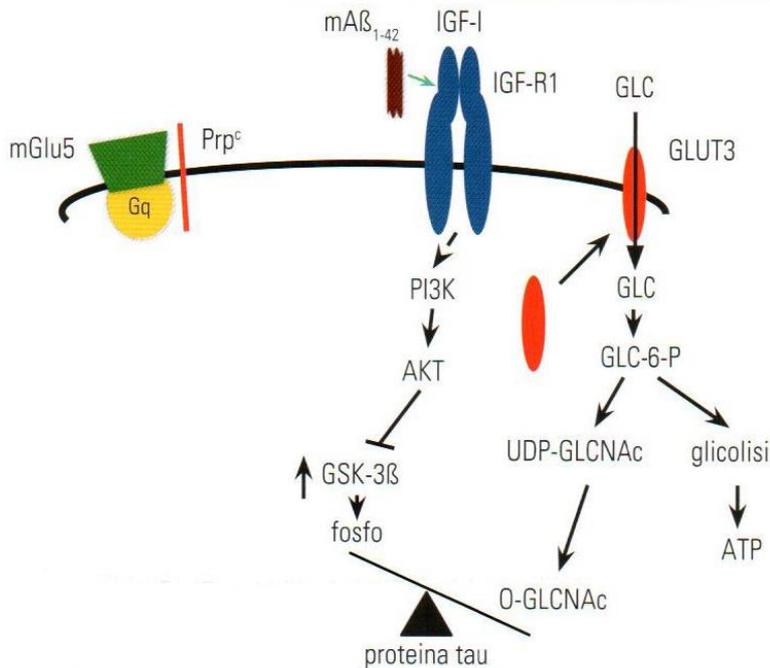
# CONSIDERAZIONI SULL'ATTUALE MODELLO DI GESTIONE DELLA DEMENZA

Gli attuali modelli di diagnosi e monitoraggio terapeutici sono insufficienti a far fronte al crescente numero di persone affette, vi è quindi la necessità di nuovi approcci diagnostici, terapeutici ed assistenziali.

La demenza è risultata sottodiagnosticata, poco trattata e non efficacemente gestita non solo nell'ambito delle cure primarie, ma anche in ambito specialistico

**GLI INVESTIMENTI DA PARTE DELL'ACCADEMIA E DELLE  
INDUSTRIE FARMACEUTICHE IN QUESTO SETTORE  
RAPPRESENTANO PROBABILMENTE IL PIU' GRANDE  
FLOP ECONOMICO NEL CAMPO DELLE NEUROSCIENZE  
NEGLI ULTIMI 25 ANNI**

**Figura A. CONDIZIONI FISIOLGICHE**

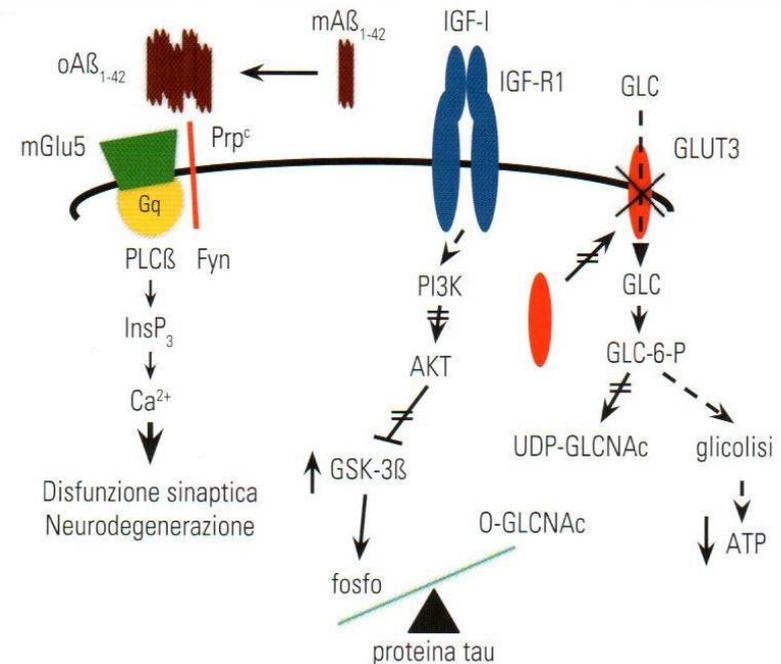


Gli studi di genetica molecolare hanno dimostrato inequivocabilmente che la formazione di Abeta 1-42 è l'evento patofisiologico primario nella M di Alzheimer

Il peptide Abeta 1-42 si forma per idrolisi del suo precursore (APP) da parte di BACE-1 e del complesso delle  $\gamma$ -secretasi che comprende Presenelina 1 e 2, nicastrina, APH-1 e PEN-2

Mutazioni di APP, Presenelina 1 e 2 sono associate a forme genetiche di AD

**Figura B. AD**



# Indirizzi di ricerca

La terapia sperimentale della Malattia di Alzheimer dovrebbe essere principalmente indirizzata verso lo sviluppo di farmaci che inibiscono l'aggregazione patologica del peptide Abeta 1-42

Nessuno dei farmaci sviluppati sinora ha mostrato efficacia come “disease modifying” e a tutt'oggi gli unici quattro farmaci approvati e rimborsati dal SSN (donepezil, galantamina, rivastigmina e memantina) hanno mostrato solo effetti sintomatici ristretti agli stadi lievi e moderati della malattia

## “bias”

- Validità modelli cellulari e animali (coltura cellulari e topi transgenici)
- Selezione di pazienti con diagnosi clinica di MCI
- Errata strategia di ricerca (scelta di molecole che agiscono su meccanismi patologici non chiariti)

# Trattamenti attualmente utilizzati nella M di Alzheimer

Table 1. Current licensed therapies for Alzheimer's disease.

Drug name	Donepezil [15]	Rivastigmine [14]	Galantamine [13]	Memantine [15]
Drug Class	Cholinesterase inhibitor	Cholinesterase inhibitor	Cholinesterase inhibitor	NMDA receptor antagonist
Mechanism	Prevents ACh break down	Prevents ACh and butyl chloride break down	Prevents ACh break down and stimulates nicotinic receptors	Regulates glutamate activity by non-competitive antagonism
Indication	Mild-moderate Moderate-severe	Mild-moderate Severe	Mild-moderate	Moderate-severe
Dose forms	Oral tablet	IR Tablet or oral solution or ER capsule	Capsule or oral solution or transdermal patch	Oral solution tablet or ER capsule
Side effects	Nausea Vomiting Lowered appetite Diarrhea	Nausea Vomiting Lowered appetite Diarrhea	Nausea Vomiting Lowered appetite Diarrhea	Headache Constipation Confusion Dizziness

NMDA: n-methyl-D-aspartate; IR: immediate release; ER: extended release.

## Nuovi approcci terapeutici

- Gamma secretasi (studi in questo settore hanno dato risultati deludenti e in alcuni casi negativi)
- Immunoterapia (studi promettenti per le molecole che agiscono sugli aggregati di AB 1-42)
- Approccio terapeutico per la proteina Tau
- Altri approcci terapeutici

# Immunotherapy

Immunotherapeutic approaches have concentrated on getting the immune system to recognize A $\beta$ 42 via specific anti-A $\beta$  antibodies that result in clearance of A $\beta$  from the brain [83]. Active A $\beta$  immunization involves administration of synthetic A $\beta$  or carrier protein-conjugated A $\beta$  fragments in combination with adjuvants with the aim of stimulating cellular and humoral immune responses in the host and generating anti-A $\beta$  antibodies.

- Passive immunotherapy
- Active immunotherapy

**Table 3.** Immunotherapy strategies in development for Alzheimer's disease.

Drug	Target/Activity	Trial Phase
Solanezumab [50]	A $\beta$ Passive immunotherapy	Phase II/III
Gantenerumab [51]	A $\beta$ Passive immunotherapy	Phase II/III
Crenezumab (MABT5102)A [52]	A $\beta$ Passive immunotherapy	Phase II
Aducanumab (BIIB037) [53]	A $\beta$ Passive immunotherapy	Phase III
BAN2401 [54]	A $\beta$ Passive immunotherapy	Phase II
MEDI1814 [55]	A $\beta$ Passive immunotherapy	Phase I
LY3002813 [56]	A $\beta$ Passive immunotherapy	Phase I
ACI-24 [57]	A $\beta$ Active immunotherapy	Phase I/II
CAD106 [58]	A $\beta$ Active immunotherapy	Phase III
UB-311 [59]	A $\beta$ Active immunotherapy	Phase II
Lu AF20513 [60]	A $\beta$ Active immunotherapy	Phase II
ACI-35 [61]	Tau Active immunotherapy	Phase I
AADvac1 [62]	Tau Active immunotherapy	Phase II

Active A $\beta$  immunization involves administration of synthetic A $\beta$  or carrier protein-conjugated A $\beta$  fragments in combination with adjuvants with the aim of stimulating cellular and humoral immune responses in the host and generating anti-A $\beta$  antibodies. In passive immunotherapy, A $\beta$ -specific antibodies are directly injected into the host, removing the need for engagement of the host's immune system. There are two active tau-targeting immunotherapies in trial.

# Conclusioni degli studi sperimentali

Il fallimento della maggior parte di studi clinici sulla Malattia di Alzheimer deriva probabilmente non solo dal tardivo intervento terapeutico, ma anche da una strategia farmacologica basata sul presupposto che il peptide AB 1-42 è dannoso.

L'adozione di una strategia farmacologica basata sugli inibitori dell'aggregazione del peptide o su anticorpi monoclonali diretti esclusivamente nei confronti degli aggregati proteici potrebbe rinnovare la speranza di poter rallentare la progressione della Malattia di Alzheimer

# Considerazioni finali che accomunano Epilessia, Malattia di Alzheimer e Sclerosi Multipla

Sono patologie croniche con un impatto socio assistenziale ed economico rilevante

I dati epidemiologici riportano la loro elevata incidenza e prevalenza

I meccanismi patologici non sono stati ancora completamente chiariti

Risulta indispensabile indirizzare la ricerca all'identificazione di Bio-markers che consentano una diagnosi preclinica

Devono essere sviluppate linee di ricerca finalizzate alla sperimentazioni di nuove terapie che siano “disease modifying” nel rispetto dell'individuo e nella possibilità di accesso a tutti i soggetti affetti

Tutto ciò porterebbe a vantaggi per l'individuo malato, i familiari e la società

Grazie per l'attenzione

