

HIGHLIGHTS DAL 35° CONGRESSO ECTRIMS STOCOLMA, 11-13 SETTEMBRE 2019

ECTRIMS 2019

NUOVI DATI DI REAL-WORLD (STUDI CLARITY E CLARITY EXTENSION) CONFERMANO IL PROFILO DI SICUREZZA ED EFFICACIA A LUNGO TERMINE DI CLADRIBINA COMPRESSE, OGGI APPROVATA IN PIÙ DI 69 PAESI

Nel corso del 35° Congresso dell'European Committee for Treatment and Research In Multiple Sclerosis (ECTRIMS), svoltosi a Stoccolma dall'11 al 13 settembre, sono stati presentati i dati di tre studi di follow-up a lungo termine (fino a 10 in alcuni casi) e di sorveglianza post-commercializzazione che confermano l'efficacia e la sicurezza di Cladribina anche nel *real world*.

Il primo studio [EP1573 – Giovanni G, et al. *Long-term disease stability assessed by the expanded disability status scale in patients treated with Cladribine tablets in the CLARITY and CLARITY extension studies*] è un'analisi esplorativa *post hoc* che ha valutato la stabilità *long-term* della malattia nell'ampia coorte dei pazienti trattati con Cladribina compresse nello studio CLARITY, e successivamente con placebo nello studio CLARITY Extension, con almeno una misurazione EDSS post-basale. Ben il 75% dei pazienti ha mostrato un livello di disabilità migliore o stabile a 5 anni

dal trattamento.

Nel secondo studio [P617 – Patti F, et al. *Long-term effectiveness in patients previously enrolled in the Cladribine Tablets pivotal trials: a real-world evidence analysis using data from the Italian multiple sclerosis registry (CLARINET-MS)*], l'analisi retrospettiva di dati raccolti nel Registro Italiano di Sclerosi Mul-

tipia (SM) - costituito da pazienti con CIS o con forme recidivanti di SM cui sia stato somministrato almeno un ciclo di Cladribina compresse nel programma di sperimentazione clinica originale - ha verificato che, a 5 anni dalla ricezione dell'ultima dose di Cladribina compresse, quasi i due terzi dei pazienti (64%) non presentavano progressione della disabilità e oltre la metà (57%) era libero da ricadute.

"Questi dati rivelano come Cladribina compresse continui a mostrare un'efficacia sostenuta nella maggior parte dei pazienti a cinque anni dall'inizio del trattamento e che questi risultati sono coerenti con i dati di real world che stiamo osservando" - ha affermato il Prof. Gavin



Giovannoni, sperimentatore principale negli studi CLARITY, e Direttore della Neurologia presso la *Barts and The London School of Medicine and Dentistry*. "Come neurologo, la disponibilità di queste evidenze è molto importante, poiché confermano nella pratica clinica i risultati del programma di sviluppo clinico di Cladribina compresse".

"Il nostro impegno per comprendere ulteriormente l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di Cladribina compresse va dunque oltre quanto emerso nel suo programma di sviluppo clinico" ha affermato il Dott. Luciano Rossetti, *Head of Global*

Research & Development per il *business* Biopharma di Merck. "Le analisi presentate all'ECTRIMS 2019 ne sono la dimostrazione. Includono, infatti, dati *real world* relativi al *follow-up* (per alcuni fino a 10 anni) di pazienti coinvolti nei nostri studi clinici e all'esperienza *post-marketing* con Cladribina compresse, che confermano ancora una volta questo farmaco come un'importante opzione di trattamento disponibile per i pazienti in oltre 69 Paesi in tutto il mondo".

Inoltre, i risultati finali (P1390 – *Cook s, et al. Updated safety of cladribine tablets in the treatment*

of patients with multiple sclerosis: Integrated safety analysis and post-approval data) del Registro di sicurezza PREMIERE hanno consentito una caratterizzazione completa del profilo di sicurezza a lungo termine di Cladribina compresse, non riscontrando novità importanti. Anche i dati *post-marketing* relativi ai primi 8.419 pazienti trattati con Cladribina compresse in tutto il mondo sono stati coerenti con il profilo di sicurezza osservato nel programma di sviluppo clinico dell'innovativo farmaco, senza aumento dell'incidenza di effetti collaterali rispetto ai risultati del programma clinico iniziale.

ECTRIMS 2019

Nuovi dati estrapolati da due registri mostrano che l'uso degli interferoni beta (incluso l'IFNβ-1a di Merck) nelle donne con sclerosi Multipla non ha alcun effetto sugli esiti delle gravidanze

Nel corso del 35° Congresso dell'ECTRIMS sono stati presentati anche nuovi dati sugli esiti neonatali in donne con sclerosi multipla (SM) in trattamento con interferone beta (IFNβ), incluso l'IFNβ-1a di Merck in somministrazione sottocutanea. I risultati hanno dimostrato che l'esposizione a IFNβ prima e durante la gravidanza non ha influenzato il peso dei neonati e la circonferenza della testa per età gestazionale alla nascita. I risultati si basano sui dati dei registri sanitari finlandesi e svedesi raccolti tra il 1996 e il 2014 [P1144 - Korhonen P., *et al. Prevalence of infant outcomes at birth after exposure to interferon beta prior to or during pregnancy: a re-*

gister-based cohort study in Finland and Sweden among women with MS]. In particolare, tra le 666 nascite registrate nelle pazienti esposte a IFNβ e le 1.330 nascite nelle pazienti non esposte, gli *outcomes* gravidici e neonatali erano sovrapponibili e non statisticamente diversi. La prevalenza di neonati piccoli per età gestazionale nel gruppo esposto è stata del 2,1% (IC 95%: 1,2-3,5) rispetto al 2,0% (IC 95%: 1,3-2,9) di quello non esposto, mentre la prevalenza di neonati grandi per età gestazionale è stata dello 0,8% sia per gli esposti (IC 95%: 0,2-1,7) che per i non esposti (IC 95%: 0,4-1,5). La prevalenza di basso peso alla nascita è stata del 3,9%

(IC 95%: 2,6-5,7) tra gli esposti all'IFNβ e del 4,8% (IC 95%: 3,7-6,1) tra i non esposti. Per le 619 gravidanze a termine delle donne esposte a IFNβ e le 1.219 di quelle non esposte, la prevalenza di bassa circonferenza della testa era dell'1,9% (IC 95%: 1,0-3,4) tra le prime contro l'1,1% (IC 95%: 0,6-1,8) tra quelle non esposte.

Questi dati si aggiungono a quelli sulla sicurezza già presentati in congressi recenti e confermano che l'esposizione all'IFNβ non aumenta il rischio di aborto spontaneo né influisce su altri esiti della gravidanza, come gravidanze ectopiche o malformazioni fetali.

"Alla maggior parte delle donne viene diagnosticata la SM in un momento della loro vita in cui potrebbero pensare di costruire o allargare la famiglia, rendendo quindi le loro decisioni terapeutiche più complesse" - ha affermato la Prof. ssa Kerstin Hellwig, Dipartimento di Neurologia dell'Ospedale St. Josef, Germania - "Questi dati si aggiungono al nostro patrimonio di cono-



scenze per comprendere meglio la sicurezza del trattamento con interferone beta durante la gravidanza." "La nostra priorità è assicurarci di soddisfare le esigenze delle persone affette da SM" - ha affermato la Dott.ssa Maria Rivas, Chief Medical Officer di Merck. "Quando una donna riceve la diagnosi di SM, è lecito che si ponga delle domande sul pro-

seguimento del trattamento durante la gravidanza e su come questo potrebbe influenzare il nascituro. Siamo orgogliosi di collaborare con il mondo accademico e con le autorità sanitarie per fornire a medici e pazienti informazioni importanti sulla sicurezza".

Nell'Unione Europea l'inizio del trattamento con l'IFNβ-1a di Merck du-

rante la gravidanza è attualmente controindicato dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA - si vedano le sezioni 4.3 e 4.6 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto). È attualmente in corso una variazione sui foglietti illustrativi dell'interferone beta per l'inclusione dei dati di sicurezza dei registri finlandesi e svedesi presenti all'ECTRIMS 2019.

Merck avvia il programma registrativo di fase III con il farmaco sperimentale Evobrutinib nella sclerosi Multipla recidivante

Merck ha annunciato l'avvio di due studi registrativi di fase III (EVOLUTION RMS 1 e 2) sull'efficacia e sulla sicurezza di Evobrutinib, inibitore orale altamente selettivo della bruton-tirosin-chinasi (BTK) in pazienti adulti con Sclerosi Multipla Recidivante (SMR). L'avvio degli studi di

fase III è legato ai risultati dello studio clinico di fase II¹, in cui il numero totale delle lesioni T1 captanti gadolinio (*endpoint* primario a 24 settimane) si è ridotto nel braccio con Evobrutinib rispetto a quello con placebo. La riduzione delle lesioni T1 captanti gadolinio è stata osser-

vata già a 12 settimane, momento in cui erano disponibili i primi dati di RMI, e si è mantenuta nelle 48 settimane con Evobrutinib 75 mg/die e 75 mg 2/die. Ulteriori dati mostrano che l'effetto sulla riduzione delle ricadute osservato alla settimana 24 è stato mantenuto nel corso di 48 settimane. Nello studio di fase II, i più comuni eventi avversi di qualsiasi grado osservati in associazione a Evobrutinib includevano rinofaringite e aumenti dei livelli di alanina aminotransferasi (ALT), aspartato aminotransferasi (AST) e lipasi. Tut-

¹ Montalban X, Arnold DL, Weber MS, et al.; Evobrutinib Phase 2 Study Group. Placebo-Controlled Trial of an Oral BTK Inhibitor in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2019;380(25):2406-17.

ti gli eventi hanno avuto inizio entro le 24 settimane dall'avvio del trattamento e sono regrediti con l'interruzione del trattamento senza conseguenze cliniche entro il periodo di sicurezza di 52 settimane. Nel corso dello studio, l'85% dei pazienti (227 su 267) ha completato le 52 settimane di trattamento.

EVOLUTION RMS 1 e 2 sono studi multicentrici, randomizzati, a gruppi paralleli, in doppio cieco, controllati con trattamento attivo, che confrontano Evobrutinib, somministrato due volte al giorno, con IFN β -1a somministrato per via intramuscolare una volta alla settimana. L'endpoint primario di entrambi gli studi è il tasso di ricaduta annualizzato alla settimana 96. Gli endpoint secondari includono il tempo di prima insorgenza della progressione di disabilità in base alla scala EDSS a 12 e 24 settimane, e il numero totale di lesioni T1 captanti gadolinio e di nuove o ingrandite lesioni T2 valutate mediante risonanza magnetica. Il reclutamento per lo studio EVOLUTION RMS 2, attualmente in corso, ha l'obiettivo di arruolare 1.900 pazienti entro giugno 2023. "Anche con le terapie più efficaci attualmente disponibili per la SM recidivante, oltre il 50% dei pazienti manifesta attività di malattia clinica o subclinica; sussiste quindi la necessità di nuove terapie orali che affrontino diversamente la patobiologia della SM" - ha osservato il Dott. Xavier Montalban, Direttore del Dipartimento di Neurologia presso l'Università di Toronto, Direttore del Centro SM presso il St. Michael's Hospital, Canada, Presidente e Direttore del Dipartimento di Neurologia-Neuroimmunologia e Unità di Neuroriabilitazione, Centro di Sclerosi Multipla della Catalogna (Cemcat), Ospedale universitario di Vall d'Hebron, Barcellona (Spagna), nonché sperimentatore principale nello stu-

dio EVOLUTION RMS 2. "Non vediamo l'ora di vedere i risultati di questo programma clinico dopo i promettenti risultati della Fase II."

"Evobrutinib rappresenta una potenziale innovazione per le persone che convivono con la SM, poiché può offrire un nuovo duplice meccanismo d'azione pensato per avere un impatto sulle cellule mieloidi, oltre che sulle cellule B, così da affrontare la patobiologia della SM in una maniera fundamentalmente nuova" - ha dichiarato il Dott. Luciano Rossetti, Head of Global Research & Development per il business Biopharma di Merck. "Evobrutinib, sviluppato nei nostri laboratori, è un inibitore orale altamente selettivo di BTK, che ha mostrato un'evidenza di attività clinica nella SM recidivante. Il passaggio di questa molecola in fase III è un passo importante, per noi e per la comunità della SM, perché costituisce l'opportunità di fare un ulteriore passo avanti nella valutazione del rapporto rischio-beneficio nei pazienti con SM recidivante".

Nell'ambito dell'impegno di Merck nello sviluppo di farmaci incentrati sui bisogni terapeutici insoddisfatti del paziente, Merck ha collaborato con il progetto *Accelerated Cure Project* (ACP) per la sclerosi multipla ed il suo *network* partecipativo di ricerca iConquerMs, finalizzato a cogliere e integrare le prospettive delle persone affette da SM nella progettazione e nell'attuazione degli studi clinici. Attraverso questa innovativa collaborazione, un comitato di persone che convivono con la SM ha fornito *feedback* e approfondimenti sulla scelta degli endpoint di esito riportati dai pazienti (*Patient Reported Outcomes* - PRO) da implementare negli studi clinici EVOLUTION.

Questo impegno si è concentrato in gran parte su due PRO inclusi negli endpoint secondari: variazione a 96 settimane rispetto al basale dei punteggi nel *Patient Reported Outcomes Measurement Information System* (PROMIS) nelle *short form specifiche per MS Physical Function* (PF) e *MS Fatigue*.

