

SIPONIMOD PER LA SCLEROSI MULTIPLA SECONDARIAMENTE PROGRESSIVA

A cura della Dott.ssa Martina Tallarico

Il siponimod (**BAF312; SPN**) appartiene alla classe dei modulatori dei recettori della sfingosina 1-fosfato (*S1PR*), agisce in maniera ancora più selettiva rispetto al fingolimod, molecola già approvata e appartenente alla stessa famiglia. Il SPN agisce interferendo con l'uscita dei linfociti T e B dai tessuti linfoidi, fungendo da antagonista selettivo del recettore per la sfingosina-1-fosfato (S1P) di tipo 1 e di tipo 5 (S1PR1; S1PR5) (5, 6). Questi recettori sono espressi dai linfociti T e B attivati e sono fondamentali per la loro migrazione nel sangue grazie all'esistenza di un gradiente di concentrazione di S1P. SPN down-regola il recettore S1P, attraverso internalizzazione, impedendo la migrazione linfocitaria e determinando la redistribuzione ma non la distruzione dei linfociti. Rispetto al fingolimod, *il SPN mostra un'affinità selettiva per i recettori S1P1 e S1P5*, portando ad un minor rischio di eventi avversi che sono principalmente indotti dall'attivazione del recettore S1P3, come bradicardia e vasocostrizione (5). Inoltre, i recettori S1P1 e S1P5 sono anche ampiamente espressi nel sistema nervoso centrale (SNC), dove svolgono un ruolo critico nello sviluppo neurale, nei processi apoptotici ed infiammatori. Di recente, è stato dimostrato un coinvolgimento di tali recettori nella modulazione della neurotrasmissione glutammatergica e dell'eccitabilità neuronale (5). Pertanto, l'uso di SPN non solo è in grado di ridurre il passaggio dei linfociti nel SNC, determinando così un effetto anti-infiammatorio, ma sembra avere anche un effetto neuroprotettivo diretto sul SNC.

STUDI DI FASE II

Nel 2013 sono stati pubblicati i risultati dello studio di fase II denominato **BOLD**, disegnato per individuare il miglior dosaggio di farmaco in grado di rallentare la progressione della malattia, valutata attraverso la risonanza magnetica (RMN) (7). Lo studio è stato condotto su 188 pazienti con sclerosi multipla recidivante remittente (SMRR) che hanno assunto il farmaco per 3 mesi. *Il SPN ha ridotto il numero di lesioni cerebrali, visualizzate alla RMN fino al 80% ed ha anche ridotto i tassi di ricaduta rispetto al placebo.* Nel 2014 sono stati pubblicati i risultati dello studio di estensione dello studio BOLD, che hanno sostanzialmente confermato i risultati precedentemente ottenuti (8).

STUDI DI FASE III

Nel 2016 sono stati resi noti i primi risultati dello studio di fase III **EXPAND** (*Exploring the Efficacy and Safety of Siponimod in Patients With Secondary Progressive Multiple Sclerosis*) sull'efficacia del trattamento orale di

SPN, in pazienti con sclerosi multipla secondariamente progressiva (SM-SP) (9). **EXPAND** è uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, che ha incluso 1651 pazienti con SM-SP provenienti da 31 Paesi. I pazienti sono stati randomizzati 2:1 a ricevere una volta al giorno rispettivamente SPN 2mg o placebo. I criteri di inclusione prevedevano: età compresa tra i 18 e i 60 anni ed un'anamnesi pregressa di SMRR secondo i criteri di McDonald rivisti nel 2010; decorso di SM-SP, definita come aumento progressivo della disabilità (della durata di almeno 6 mesi) in assenza di recidive o indipendentemente da esse; stato di disabilità allo screening con un punteggio dell'*Expanded Disability Status Scale (EDSS)* compreso tra 3.0 e 6.5 (estremi inclusi), con un valore medio di 6.0 corrispondente alla necessità di utilizzare un sussidio per camminare e progressione all'EDSS, documentata nei 2 anni precedenti lo studio. Sono stati esclusi dallo studio: pazienti con malattia immune cronica attiva (o malattia stabile ma trattata con terapia immunologica) diversa dalla SM o con nota sindrome da immunodeficienza (AIDS, deficienza immunitaria ereditaria ed immunodeficienza farmaco-indotta); anamnesi positiva per patologia maligna a carico di qualsiasi organo o sistema, trattata o non trattata, nei 5 anni precedenti, indipendentemente dalla presenza di recidiva locale o di metastasi; diagnosi di edema maculare nella fase di pre-randomizzazione; negatività per anticorpi IgG anti virus varicella-zoster allo screening e pazienti che hanno ricevuto qualsiasi vaccino vivo o vivo-attenuato (compresi i vaccini per il virus varicella-zoster o morbillo) nei 2 mesi precedenti la randomizzazione. *L'endpoint primario dello studio era verificare l'efficacia di SPN rispetto al placebo nel ritardare la progressione della disabilità confermata a tre mesi, misurata tramite la scala EDSS, in pazienti con SM-SP.*

Gli endpoint secondari comprendevano:

- misurare il tempo intercorso dal basale fino alla progressione della disabilità confermata a sei mesi rispetto al placebo;
- dimostrare l'efficacia di SPN rispetto a placebo nel ritardare il peggioramento di almeno il 20% rispetto al basale nel "*Timed 25-foot walk test*" (T25FW), un test validato per accertare le capacità nella motilità;
- dimostrare l'efficacia di SPN nel ridurre l'aumento del volume delle lesioni T2 dal basale alla fine dello studio; valutare il tasso annualizzato di recidive (ARR, *Annualized Relapse Rate*)
- valutare la sicurezza e la tollerabilità di SPN.

In totale, 903 (82%) pazienti trattati con SPN e 424 (78%) pazienti che ricevevano placebo hanno completato lo studio. I risultati ottenuti hanno dimostrato che SPN rispetto al placebo *ha ridotto del 21% ($p = 0.013$) il rischio di progressione della disabilità confermata a 3 mesi (endpoint primario)*. I risultati relativi agli endpoint secondari hanno dimostrato che SPN vs placebo ha:

- *ridotto il rischio di progressione della disabilità confermata a 6 mesi del 26% ($p = 0.0058$);*
- *rallentato il tasso di perdita di volume cerebrale del 23% (differenza relativa, media tra 12 e 24 mesi, $p = 0.0002$);*
- *limitato l'aumento del volume delle lesioni T2 di circa l'80% (media su 12 e 24 mesi, $p < 0.0001$);*
- *ridotto il tasso di recidiva annualizzato (ARR, annualized relapse rate) del 55% ($p < 0.0001$);*
- *non ha determinato differenze significative tra i gruppi in riferimento alla valutazione della mobilità valutato attraverso T25FW.*

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza SPN ha mostrato un profilo di sicurezza paragonabile ad altri farmaci della stessa classe. Eventi avversi si sono verificati nell'89% (n=975) dei pazienti trattati con SPN e nell'82% (n=445) di coloro che erano nel gruppo placebo, mentre eventi avversi gravi si sono manifestati nel 18% (197) di coloro che avevano assunto il farmaco attivo e nel 15% (n=83) di quelli trattati con placebo. Cefalee, naso-faringiti, infezioni del tratto urinario e cadute sono stati gli eventi avversi più frequenti riportati in più del 10% dei pazienti in entrambi i gruppi di trattamento. Eventi avversi gravi riscontrati da almeno lo 0.5% dei pazienti in entrambi i gruppi sono stati aumento delle concentrazioni di transaminasi epatiche, carcinoma basocellulare, commozione cerebrale, depressione, infezione del tratto urinario, tentativo di suicidio, disturbi dell'andamento e recidiva di sclerosi multipla. *Tra gli eventi avversi maggiormente segnalati nel gruppo in trattamento con siponimod: linfopenia (1% rispetto al placebo 0%), bradicardia (4% vs 3%) e bradiaritmia (3% vs 0.4%) all'inizio del trattamento, edema maculare (2% vs 1%), ipertensione (12% vs 9%), riattivazione della varicella zoster (2% vs 1%) e convulsioni (2% vs <1%).* Non sono state, invece, rilevate sostanziali differenze tra il gruppo in trattamento con SPN rispetto al gruppo placebo per quanto riguarda la frequenza delle infezioni, i decessi e l'insorgenza di tumori.

CONCLUSIONI

Sebbene l'effetto di SPN nel ritardare la progressione della disabilità a 3 mesi e a 6 mesi sia notevole, il breve periodo di studio in doppio cieco non ha permesso di valutare la persistenza degli effetti a lungo termine. Attualmente, sono in corso analisi a lungo termine che possano di fatto confermare i risultati ottenuti. In tal caso ciò rappresenterebbe il raggiungimento di un traguardo importante nella terapia della SM, poiché il SPN a differenza degli altri approcci terapeutici sperimentati finora, sarebbe in grado di ritardare la progressione della disabilità nei pazienti con SM-SP consolidata, un'area nella quale sono assolutamente necessari nuovi trattamenti.

BIBLIOGRAFIA

1. F. Rossi, V. Cuomo et al. (III edizione); *Farmacologia: principi di base e applicazioni terapeutiche*. Torino, Edizioni minerva medica.
2. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2002 Apr 6;359(9313):1221-31. Review. Erratum in: *Lancet* 2002 Aug 24;360(9333):648.
3. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, Wolinsky JS, Balcer LJ, Banwell B, Barkhof F, Bebo B Jr, Calabresi PA, Clanet M, Comi G, Fox RJ, Freedman MS, Goodman AD, Inglese M, Kappos L, Kieseier BC, Lincoln JA, Lubetzki C, Miller AE, Montalban X, O'Connor PW, Petkau J, Pozzilli C, Rudick RA, Sormani MP, Stüve O, Waubant E, Polman CH. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014 Jul 15;83(3):278-86.
4. Ciotti JR, Cross AH. Disease-Modifying Treatment in Progressive Multiple Sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2018 Apr 7;20(5):12.
5. Cuzzocrea S, Doyle T, Campolo M, Paterniti I, Esposito E, Farr SA, Salvemini D. Sphingosine 1-Phosphate Receptor Subtype 1 (S1PR1) as a Therapeutic Target for Brain Trauma. *J Neurotrauma*. 2018 Apr 17.
6. Gajofatto A. Spotlight on siponimod and its potential in the treatment of secondary progressive multiple sclerosis: the evidence to date. *Drug Des Devel Ther*. 2017 Nov 2; 11:3153-3157.
7. Selmaj K, Li DK, Hartung HP, Hemmer B, Kappos L, Freedman MS, Stüve O, Rieckmann P, Montalban X, Ziemssen T, Auberson LZ, Pohlmann H, Mercier F, Dahlke F, Wallström E. Siponimod for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (BOLD): an adaptive, dose-ranging, randomised, phase 2 study. *Lancet Neurol*. 2013 Aug;12(8):756-67. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2013 Sep;12(9):846.
8. Kappos L, Li DK, Stüve O, Hartung HP, Freedman MS, Hemmer B, Rieckmann P, Montalban X, Ziemssen T, Hunter B, Arnould S, Wallström E, Selmaj K. Safety and Efficacy of Siponimod (BAF312) in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Dose-Blinded, Randomized Extension of the Phase 2 BOLD Study. *JAMA Neurol*. 2016 Sep 1;73(9):1089-98.
9. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, Vermersch P, Arnold DL, Arnould S, Scherz T, Wolf C, Wallström E, Dahlke F; EXPAND Clinical Investigators. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2018 Mar 31;391(10127):1263-1273.