

## **Aubagio® (teriflunomide)**

**Dossier scientifico**

**Che cosa è la teriflunomide?**

Teriflunomide è un immunosoppressore ad azione selettiva, approvato da EMA in data 6 settembre 2013 e successivamente autorizzato da AIFA con pubblicazione in Gazzetta Ufficiale n. 187 del 13 agosto 2014 per il trattamento di pazienti adulti affetti da sclerosi multipla recidivante remittente.

**Qual è il suo meccanismo d'azione?**

Teriflunomide è un farmaco immunomodulante caratterizzato da proprietà antinfiammatorie, che inibisce in modo selettivo e reversibile l'enzima mitocondriale diidroorotato deidrogenasi (DHO-DH), necessario per la sintesi "de novo" della pirimidina. Di conseguenza, teriflunomide riduce la proliferazione delle cellule in divisione che necessitano di tale via metabolica per la sintesi della pirimidina per espandersi. L'esatto meccanismo con il quale teriflunomide esercita il proprio effetto terapeutico nella SM non è completamente chiaro, ma è mediato da un ridotto numero di linfociti.

**Come viene somministrato il farmaco?**

Teriflunomide è un farmaco in compresse, da 14mg, che viene assunto oralmente una volta al giorno. Le compresse devono essere deglutite intere con un po' d'acqua, inoltre il farmaco può essere assunto con o senza cibo.

**Chi può prescrivere il farmaco?**

Il farmaco potrà essere prescritto dal neurologo del centro clinico.

**Quali studi clinici sono stati condotti e quali i risultati ottenuti?**

Teriflunomide (metabolita attivo di leflunomide) ha dimostrato di essere efficace nei modelli animali di sclerosi multipla, quali l'encefalite allergica sperimentale, sia quando il farmaco viene somministrato in modo profilattico che terapeutico; i miglioramenti sono evidenti sia istologicamente, sia clinicamente. Globalmente i dati ottenuti dagli studi sugli animali indicano che teriflunomide possiede proprietà antinfiammatorie.

Nel marzo del 2006 sono stati pubblicati i risultati di uno studio di fase II della durata di 36 settimane, condotto su 179 persone con SM recidivante remittente e secondariamente progressiva, suddivise in tre gruppi di trattamento, teriflunomide (7mg o 14 mg) e placebo. In entrambi i gruppi in trattamento con teriflunomide il numero di lesioni uniche attive è risultato

*Dossier disponibile sul sito [www.aism.it](http://www.aism.it)  
Aggiornato al 9 ottobre 2014*

diminuito, inoltre le ricadute si sono presentate con una frequenza minore rispetto al gruppo trattato con placebo.

Gli studi di fase III hanno dimostrato, globalmente, che teriflunomide è in grado di diminuire le ricadute di circa un terzo rispetto al placebo.

In particolare, lo studio denominato TEMSO (The Teriflunomide Multiple Sclerosis Oral trial ) della durata di due anni ha confrontato due dosaggi di teriflunomide (7mg e 14mg) con placebo in 1088 persone con SM recidivante-remittente. Dopo 108 settimane il trattamento teriflunomide ha ridotto il numero medio di ricadute del 31,5% rispetto al placebo. La dose più elevata di teriflunomide (14 mg) ha anche ridotto la progressione della disabilità del 30% rispetto al placebo. Lo studio TOWER (Teriflunomide Oral in People With Relapsing Multiple Sclerosis) ha testato le due differenti dosi di teriflunomide (7 o 14 mg) o placebo per almeno 48 settimane in 1169 persone partecipanti. La dose più elevata (14 mg) ha ridotto il rischio di ricadute del 36.3% rispetto al placebo e del 31.5% il rischio di progressione della disabilità.

Lo studio TENERE (A Study Comparing the Effectiveness and Safety of Teriflunomide and Interferon Beta-1a in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis) ha confrontato i due diversi dosaggi di teriflunomide (7 o 14 mg) con interferone beta-1a 44 microgr in 324 persone con SM recidivante ricorrente per almeno 48 settimane. I risultati dell'endpoint primario (l'intervallo di tempo all'insuccesso terapeutico dovuto a ricaduta o ad interruzione permanente del trattamento per qualsiasi causa) sono risultati sovrapponibili tra teriflunomide 14 mg e interferone. L'analisi statistica infatti non ha evidenziato alcuna differenza statisticamente significativa tra i 2 farmaci. Teriflunomide ha mostrato punteggi migliori nella scala di valutazione della soddisfazione del trattamento.

#### **Quali sono i principali effetti collaterali osservati?**

Gli effetti collaterali più frequentemente segnalati sono stati: influenza, infezioni delle vie respiratorie superiori e delle vie urinarie, parestesia, diarrea, nausea, alopecia e aumento della alanina aminotransferasi (ALT). Inoltre si possono verificare un aumento della pressione arteriosa, infezioni, anche gravi, ed effetti ematologici, tra cui riduzione dei neutrofili e linfociti. Per ulteriori informazioni sulla tollerabilità e la sicurezza d'impiego vi invitiamo a rivolgervi al vostro medico.

#### **Una persona con SM può cambiare la sua attuale terapia e passare a questo nuovo farmaco?**

La decisione se adottare teriflunomide in sostituzione ad altre terapie deve essere presa in collaborazione con il medico che si occupa del trattamento della SM, tenendo conto di una serie di fattori tra cui l'efficacia e gli effetti collaterali della terapia al momento impiegata, i potenziali rischi e benefici, nonché lo stile di vita della persona.

*Dossier disponibile sul sito [www.aism.it](http://www.aism.it)  
Aggiornato al 9 ottobre 2014*

**Le persone che prenderanno questo nuovo farmaco dovranno eseguire esami o visite mediche particolari?**

Prima di iniziare il trattamento con la teriflunomide è necessario valutare: la pressione arteriosa, l'alanina amminotransferasi (ALT/SGPT) e l'emocromo completo con formula leucocitaria e conta piastrinica. Invece durante il trattamento sarà necessario monitorare la pressione arteriosa, gli enzimi epatici (frequentemente soprattutto nei primi sei mesi di terapia) e l'emocromo. Inoltre è necessario escludere una tubercolosi in atto prima di iniziare il trattamento.

**Per quanto tempo è necessario assumere la teriflunomide?**

La sclerosi multipla è una malattia cronica che necessita di trattamenti prolungati nel tempo che possono durare anche per tutta la vita. Teriflunomide può essere somministrata per lunghi periodi, recentemente sono stati presentati i dati di persone trattate fino a 12 anni.

**La teriflunomide può alterare la fertilità maschile e femminile?**

I risultati degli studi sugli animali non hanno mostrato effetti sulla fertilità. Sebbene non siano disponibili dati relativi all'uomo, non si prevedono effetti sulla fertilità maschile e femminile.

**La teriflunomide può avere affetti negativi su una possibile gravidanza?**

I dati relativi all'uso di teriflunomide in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva: teriflunomide è risultata embriotossica e teratogena a dosi corrispondenti all'intervallo terapeutico per l'uomo. Teriflunomide può causare gravi difetti alla nascita se somministrata durante la gravidanza, pertanto il farmaco è controindicato in donne in stato di gravidanza o in età fertile che non utilizzano una contraccezione affidabile durante il trattamento con teriflunomide e successivamente finché i suoi livelli plasmatici sono superiori a 0,02 mg/l. Occorre escludere la presenza di una gravidanza prima dell'inizio del trattamento. La donna con SM che inizia il trattamento con teriflunomide deve essere informata della necessità di riferire immediatamente al medico qualsiasi ritardo del ciclo mestruale o qualsiasi altro motivo per sospettare una gravidanza; dovrà essere eseguito un test di gravidanza e qualora il risultato fosse positivo, il medico e la paziente dovranno parlare dei rischi per la gravidanza. È possibile che una riduzione rapida del livello ematico di teriflunomide, ottenuta mediante la procedura di eliminazione accelerata, eseguita al primo ritardo del ciclo mestruale, possa diminuire il rischio per il feto. Infine per le donne trattate con teriflunomide, che desiderano iniziare una gravidanza, l'assunzione del medicinale deve essere interrotta e si raccomanda una procedura di eliminazione accelerata per conseguire più rapidamente una concentrazione inferiore a 0,02 mg/l.

**Che cosa è la procedura di eliminazione accelerata?**

La procedura di eliminazione accelerata consiste nella somministrazione di 4/8 grammi di colestiramina tre volte al giorno o 50 grammi di carbone attivo due volte al giorno per 11 giorni. L'efficacia di questa procedura deve essere confermata con controlli ematici prescritti dal suo medico.

**È possibile allattare durante il trattamento con teriflunomide ?**

Gli studi sugli animali hanno mostrato il passaggio di teriflunomide nel latte materno, pertanto le donne che allattano al seno non devono essere trattate con teriflunomide.

**Le persone con SM che eseguono tutti gli anni la vaccinazione antiinfluenzale, potranno eseguirla anche negli anni in cui viene somministrata la teriflunomide?**

In uno studio clinico, persone con SM trattate con teriflunomide hanno sviluppato risposte immunitarie appropriate alla vaccinazione contro l'influenza stagionale. L'uso di vaccini vivi attenuati può comportare il rischio di infezioni e deve pertanto essere evitato.

**Come deve essere conservato?**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

**Quali studi sono attualmente in fase di realizzazione?**

Attualmente è in corso i seguenti studi:

*TERIPRO (A prospective, single arm, clinical setting study to describe efficacy, tolerability and convenience of teriflunomide treatment using patient reported outcomes (PROs) in relapsing multiple sclerosis (RMS) patients)* lo studio ha come scopo quello di raccogliere dati di efficacia, tollerabilità di teriflunomide e di accettazione della terapia tramite la somministrazione di scale di valutazione specifiche (qualità di vita, soddisfazione della terapia, funzione cognitiva).

## Fonti bibliografiche

- Claussen MC, et al. Immune mechanisms of new therapeutic strategies in MS teriflunomide. *Clinical Immunology* 2012;142:49-56.
- O'Connor P, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine* 2011;365:1293-303.
- Wolinsky JS, Narayana PA, Nelson F, Datta S, O'Connor P, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, Truffinet P, Wang L, Miller A, Freedman MS; for the Teriflunomide Multiple Sclerosis Oral (TEMSO) Trial Group. Magnetic resonance imaging outcomes from a phase III trial of teriflunomide. *Mult Scler.* 2013 Feb 27
- Bar-Or A, Freedman MS, Kremenchutzky M, Menguy-Vacheron F, Bauer D, Jodl S, Truffinet P, Benamor M, Chambers S, O'Connor PW. Teriflunomide effect on immune response to influenza vaccine in patients with multiple sclerosis. *Neurology.* 2013 Jul 12
- O'Connor PW, Lublin FD, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Freedman MS, Olsson TP, Miller AE, Dive-Pouletty C, Bégo-Le-Bagousse G, Kappos L. Teriflunomide reduces relapse-related neurological sequelae, hospitalizations and steroid use. *J Neurol.* 2013 Jul 14
- Miller A, et al. Clinical and MRI outcomes from a phase III trial (TEMSO) of oral teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. *Neurology* 2011; 76:A545.
- Wolinsky J, et al. A placebo-controlled phase III trial (TEMSO) of oral teriflunomide in multiple sclerosis with relapses: additional magnetic resonance imaging (MRI) outcomes. *Neurology* 2011; 76:A545-546.
- Papadopoulou A, et al. Teriflunomide for oral therapy in multiple sclerosis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2012; 5(6), 617-628
- Vermersch P, et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta -1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomized, controlled phase 3 trial. *Mult Scler* [Epub ahead of print], doi: 10.1177/1352458513507821
- Confavreux C, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial *Lancet Neurol* 2014; 13: 247-56

## ITER DI APPROVAZIONE TERAPIE

Per far sì che un nuovo farmaco o una terapia divengano di uso generale, è necessario un rigoroso iter di sperimentazione. Si tratta di esperimenti programmati, che hanno lo scopo di valutare il trattamento più appropriato di pazienti affetti da una determinata condizione.

Tale iter è rappresentato da una serie di passaggi obbligatori: ovvero gli stadi successivi che compongono la sperimentazione clinica e permettono di affrontare e risolvere incognite riguardanti la sicurezza (tossicità, tollerabilità), la posologia (dose e via di somministrazione) e, l'utilità clinica, inclusi i vantaggi rispetto ad eventuali farmaci già in commercio per le stesse indicazioni terapeutiche, del nuovo farmaco.

Si parla di studi clinici di fase I, II e III, definiti studi preregistrativi. 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.

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 : IL PROCESSO DI SVILUPPO E APPROVAZIONE DEI FARMACI



**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:

- a) controllato: il farmaco viene confrontato con un trattamento standard o placebo;
- b) doppio cieco: né i ricercatori né i partecipanti sanno quale trattamento sono ricezione;
- c) 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 una 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.