

## Copaxone e Copemyl nella Sclerosi Multipla

### **Presidente**

Gianluigi Mancardi  
Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione,  
Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno Infantili  
Università di Genova e  
Ospedale Policlinico San Martino, Genova  
Largo Paolo Daneo, 3 - 16132 Genova  
Tel. 010 3537040  
Fax 010 3538639  
E-mail [glmancardi@neurologia.unige.it](mailto:glmancardi@neurologia.unige.it)

### **Vice Presidente**

Roberto Eleopra  
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta  
Via Celoria, 11 - Milano 20133  
Tel. 02 23942552  
Fax 02 23942539  
E-mail [roberto.eleopra@istituto-besta.it](mailto:roberto.eleopra@istituto-besta.it)

### **Segretario**

Mario Zappia  
Università degli Studi di Catania  
Clinica Neurologica  
A.O.U. Policlinico Vittorio Emanuele  
Via S. Sofia, 78 - 95123 Catania  
Tel. 095 3782783  
Email [m.zappia@uniict.it](mailto:m.zappia@uniict.it)

### **Tesoriere**

Antonio Toscano

### **Presidente Eletto**

Gioacchino Tedeschi

### **Past President**

Leandro Provinciali

### **Consiglieri**

Alberto Albanese  
Gennarina Arabia  
Eleonora Cocco  
Carlo Colosimo  
Pietro Cortelli  
Letizia Leocani  
Maurizio Leone  
Leonardo Lopiano  
Pasquale Palumbo  
Rocco Quatralo  
Francesco Rosario Rodolico  
Angelo Schenone  
Serenella Servidei  
Carla Tortorella

### **Probiviri**

Elio Clemente Agostoni  
Bruno Giometto  
Isabella Laura Simone

### **Segreteria Organizzativa**

Studio CongressLab  
Via del Rastrello, 7 - 53100 Siena  
Tel. 0577 286003  
Fax 0577 282731  
Email [info@neuro.it](mailto:info@neuro.it)

### **Sito SIN**

[www.neuro.it](http://www.neuro.it)

La Società Italiana di Neurologia (Sin) e il Gruppo di Studio della Sin sulla Sclerosi Multipla (SM) vogliono esprimere un parere sulla terapia con Copaxone o con il glatiramoide Copemyl nella SM, in quanto esistono nella comunità neurologica e nella comunità dei pazienti sia preoccupazioni sulla possibile sostituzione di terapie consolidate nel tempo sia la consapevolezza della necessità di contribuire a contenere i costi per una malattia che vede affacciarsi sempre di più nuove molecole e nuove strategie. Più sotto sono brevemente riportate le considerazioni della Sin e del Gruppo di Studio sul tema

Il Glatirmer acetato (GA, Copaxone) è un polipeptide sintetico formato da 4 amminoacidi: acido L Glutamico, L-Alanina, L-Lisina e L-Tirosina, che co-polimerizzano in costante rapporto molare fra loro. Era stato inizialmente sintetizzato come un analogo della proteina basica della mielina, ma al contrario venne scoperto che era in grado di inibire lo sviluppo nell'animale dell'encefalite allergica sperimentale<sup>1</sup>. In seguito venne dimostrato che era in grado, nella sclerosi multipla a ricadute e remissioni (SMRR) di ridurre la frequenza di ricadute del 29% rispetto al placebo<sup>2</sup> e di diminuire la comparsa di aree che prendevano contrasto alla RMN<sup>3</sup>. Il suo meccanismo di azione non è ancora pienamente conosciuto anche se si ritiene che causi uno shift Th1 vs Th2, una riduzione di citochine pro-infiammatorie, un aumento delle cellule linfocitarie Treg ed abbia inoltre anche proprietà neuroprotettive aumentando la produzione di fattori neurotrofici. Il GA è stato utilizzato negli ultimi 20 anni in tutto il mondo come terapia della forma RR di SM, con apprezzabili risultati. Il suo brevetto è scaduto nel 2015 e da allora sono stati prodotti altri farmaci simili (glatiramoidi) che hanno una attività biologica e clinica paragonabile al GA.

Il GA è un farmaco complesso non biologico (NBCDs), una classe di farmaci formati da proteine terapeutiche come i liposomi o complessi carboidratici ferrosi. Non ha quindi una formula chimica precisa, non è un farmaco biologico ma è una soluzione colloidale formata da polipeptidi diversi, che agiscono non attraverso una precisa sequenza proteica ma come una miscela responsabile nel suo complesso dell'attività. Proprio per queste particolarità dei farmaci NBCDs, non sono applicabili, per la produzione di farmaci generici o biosimilari, le regole che si applicano ai farmaci formati da sostanza chimica nota o ai farmaci biologici, che si basano su studi classici di struttura o su dati di farmacocinetica. Mentre la FDA non richiede dati da trials clinici per dichiarare la sovrapposizione dei nuovi prodotti rispetto al brand in caso di NBCDs ma solo dimostrazioni di equivalenza fisico-chimica e di effetti biologici ed immunologici nel modello animale, l'EMA richiede dati preclinici e clinici.

**Presidente**

Gianluigi Mancardi  
Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione,  
Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno Infantili  
Università di Genova e  
Ospedale Policlinico San Martino, Genova  
Largo Paolo Daneo, 3 - 16132 Genova  
Tel. 010 3537040  
Fax 010 3538639  
E-mail [glmancardi@neurologia.unige.it](mailto:glmancardi@neurologia.unige.it)

**Vice Presidente**

Roberto Eleopra  
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta  
Via Celoria, 11 - Milano 20133  
Tel. 02 23942552  
Fax 02 23942539  
E-mail [roberto.eleopra@istituto-besta.it](mailto:roberto.eleopra@istituto-besta.it)

**Segretario**

Mario Zappia  
Università degli Studi di Catania  
Clinica Neurologica  
A.O.U. Policlinico Vittorio Emanuele  
Via S. Sofia, 78 - 95123 Catania  
Tel. 095 3782783  
Email [m.zappia@unict.it](mailto:m.zappia@unict.it)

**Tesoriere**

Antonio Toscano

**Presidente Eletto**

Gioacchino Tedeschi

**Past President**

Leandro Provinciali

**Consiglieri**

Alberto Albanese  
Gemmarina Arabia  
Eleonora Cocco  
Carlo Colosimo  
Pietro Cortelli  
Letizia Leocani  
Maurizio Leone  
Leonardo Lopiano  
Pasquale Palumbo  
Rocco Quatratele  
Francesco Rosario Rodolico  
Angelo Schenone  
Serennella Servidei  
Carla Tortorella

**Probiviri**

Elio Clemente Agostoni  
Bruno Giometto  
Isabella Laura Simone

**Segreteria Organizzativa**

Studio CongressLab  
Via del Rastrello, 7 - 53100 Siena  
Tel. 0577 286003  
Fax 0577 282731  
Email [info@neuro.it](mailto:info@neuro.it)

**Sito SIN**

[www.neuro.it](http://www.neuro.it)

**Dati preclinici**

Una serie di glatiramoidi ritenuti generici del GA sono stati sviluppati e commercializzati da diverse industrie farmaceutiche. Il Copemyl (Mylan) e' stato studiato con valutazioni comparative rispetto al GA riguardo alla tossicità nel ratto<sup>4</sup>, alla induzione di risposte T linfocitarie specifiche nel ratto con EAE<sup>5</sup>, alla espressione genica in linee cellulari<sup>6</sup> e in studi di valutazione della struttura e della spettroscopia a raggi UV, senza evidenziare differenze significative fra i due composti. Il GA e' stato confrontato con il Glatopa (un glatiramoidi generico approvato negli USA) e non sono state riscontrate in linee cellulari linfocitarie T significative differenze nella espressione genica<sup>7</sup>. Al contrario, altri studi che hanno valutato comparativamente il GA rispetto ad altri glatiramoidi come il Polimunol (Synthon), hanno evidenziato in colture cellulari differenze nella espressione di numerosi geni biologicamente rilevanti e anche nella espressione a livello di mRNA e di proteine<sup>8</sup>. Il GA e' stato confrontato rispetto ad altri glatiramoidi (in particolare l'Escadra, il Probioglat e il Glatimer), evidenziando differenze nell'isoelectrofocusing, nella mobilità alla spettrometria di massa, e nella formazione di aggregati studiati con la microscopia a forze atomiche<sup>9</sup>. Studi che hanno confrontato il GA vs il Glatopa (approvato negli USA) hanno mostrato differenze nella composizione fisico-chimica, nella espressione genica indotta e nella risposta immune<sup>10</sup>. Su linee cellulari umane di monociti sono state studiate le espressioni geniche coinvolte nella risposta anti-infiammatoria e in molte vie che regolano la risposta immunitaria e differenze sono state riscontrate fra GA e Probioglat, un glatiramoidi prodotto dalla Probiomed<sup>11</sup>. Differenze nella distribuzione delle cariche elettriche di superficie sono state riscontrate<sup>12</sup> fra il GA e il Polimunol (Argentina) e Glatopa (USA), così come differenze nella composizione fisico-chimica e in alcune caratteristiche biologiche fra il GA vs alcuni glatiramoidi prodotti dalla Synthon in Europa<sup>13</sup>. Un glatiramoidi simile al GA, ma a peso molecolare più elevato era stato prodotto nel recente passato dalla stessa Teva (Protiramer) ma il suo sviluppo clinico era stato interrotto per una tossicità locale riscontrata nei ratti<sup>14</sup>. Quindi, gli studi preclinici, sembrano mostrare sostanzialmente molte equivalenze fra GA e glatiramoidi, ma alcune differenze sono state riscontrate da altri autori che si sono occupati di questo argomento.

**Presidente**

Gianluigi Mancardi  
Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione,  
Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno Infantili  
Università di Genova e  
Ospedale Policlinico San Martino, Genova  
Largo Paolo Daneo, 3 - 16132 Genova  
Tel. 010 3537040  
Fax 010 3538639  
E-mail [glmancardi@neurologia.unige.it](mailto:glmancardi@neurologia.unige.it)

**Vice Presidente**

Roberto Eleopra  
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta  
Via Celoria, 11 - Milano 20133  
Tel. 02 23942552  
Fax 02 23942539  
E-mail [roberto.eleopra@istituto-besta.it](mailto:roberto.eleopra@istituto-besta.it)

**Segretario**

Mario Zappia  
Università degli Studi di Catania  
Clinica Neurologica  
A.O.U. Policlinico Vittorio Emanuele  
Via S. Sofia, 78 - 95123 Catania  
Tel. 095 3782783  
Email [m.zappia@unict.it](mailto:m.zappia@unict.it)

**Tesoriere**

Antonio Toscano

**Presidente Eletto**

Gioacchino Tedeschi

**Past President**

Leandro Provinciali

**Consiglieri**

Alberto Albanese  
Gemmarina Arabia  
Eleonora Cocco  
Carlo Colosimo  
Pietro Cortelli  
Letizia Leocani  
Maurizio Leone  
Leonardo Lopiano  
Pasquale Palumbo  
Rocco Quatrala  
Francesco Rosario Rodolico  
Angelo Schenone  
Serenella Servidei  
Carla Tortorella

**Probiviri**

Elio Clemente Agostoni  
Bruno Giometto  
Isabella Laura Simone

**Segreteria Organizzativa**

Studio CongressLab  
Via del Rastrello, 7 - 53100 Siena  
Tel. 0577 286003  
Fax 0577 282731  
Email [info@neuro.it](mailto:info@neuro.it)

**Sito SIN**

[www.neuro.it](http://www.neuro.it)

*Dati clinici*

Sono stati pubblicati due studi, che hanno messo a confronto il Copemyl vs il GA: il Gate trial e la sua estensione. Il Gate trial<sup>15</sup> è uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, della durata di 9 mesi, che ha confrontato in 796 pazienti il Copemyl 20mg vs GA e placebo, con un endpoint primario sulla riduzione delle lesioni alla RMN positive al Gadolinio. Il Copemyl e il GA si sono dimostrati superiori al placebo mentre non vi erano differenze fra il glatiramoidi e il GA. Non vi erano differenze fra i 3 gruppi per quanto riguarda il relapse rate e l'EDSS era stabile. Ai pazienti arruolati nel Gate e' stato offerto quindi di estendere lo studio e tutti sono stati trattati con Copemyl. Lo studio ha dimostrato che l'efficacia del Copemyl e' mantenuta per 15 mesi di follow up e che lo switching da GA a Copemyl e' sicuro e ben tollerato<sup>16</sup>. Gli studi clinici sembrano quindi dimostrare una equivalenza fra Copemyl e GA. Alcune osservazioni vanno tuttavia fatte. Nel Gate study non vi e' alcuna effetto di Copemyl e GA vs placebo sulla frequenza di ricadute. Certamente lo studio è stato disegnato per raggiungere l'endpoint richiesto, cioè l'effetto sulla RMN e inoltre il numero di pazienti in placebo (considerata le modalità di inclusione) era particolarmente basso (solo 84 pazienti nel gruppo placebo) per di più con una bassa attività di ricadute, e seguiti solo per 9 mesi. Tuttavia la totale mancanza di effetto clinico e' abbastanza sorprendente. Inoltre la percentuale di eventi avversi che aveva determinato l'uscita dal trial era differente nel braccio trattato con Copemyl rispetto al GA (3.4% vs 1.1%). Inoltre nello studio di extension e' stato osservato un aumento dei volumi nelle sequenze T2 e T1 nei pazienti che sono passati da placebo al gruppo trattato con Copemyl. In sintesi, i risultati degli studi clinici di confronto fra Glatiramoidi e GA sembrano sufficientemente robusti, anche se qualche dato solleva alcuni dubbi sulla reale equivalenza dei due prodotti<sup>17</sup>.

Gli studi sopradescritti hanno determinato la approvazione come farmaco equivalente del Copemyl da parte dell'EMA e quindi in Europa e del Glatopa da parte della FDA e quindi negli USA. In alcuni paesi come la Francia e la Spagna, proprio per le difficoltà di identificare prodotti del tutto simili insite nei farmaci NCBDS, l'autorità regolatoria nazionale ha stabilito che i prodotti non possono essere direttamente sostituibili. In altri paesi Europei comunque il Copemyl non e' stato inserito nella lista di trasparenza, cosa che invece e' avvenuta in Italia da parte dell'AIFA, fatto che comporta la possibile sostituzione automatica in gare regionali o ospedaliere del farmaco Copaxone col farmaco Copemyl, e quindi il passaggio diretto del paziente da una terapia ad un'altra, valutata sovrapponibile.

## **Presidente**

*Gianluigi Mancardi*  
Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione,  
Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno Infantili  
Università di Genova e  
Ospedale Policlinico San Martino, Genova  
Largo Paolo Diano, 3 - 16132 Genova  
Tel. 010 3537040  
Fax 010 3538639  
E-mail [glmancardi@neurologia.unige.it](mailto:glmancardi@neurologia.unige.it)

## **Vice Presidente**

*Roberto Eleopra*  
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta  
Via Celoria, 11 - Milano 20133  
Tel. 02 23942552  
Fax 02 23942539  
E-mail [roberto.eleopra@istituto-besta.it](mailto:roberto.eleopra@istituto-besta.it)

## **Segretario**

*Mario Zappia*  
Università degli Studi di Catania  
Clinica Neurologica  
A.O.U. Policlinico Vittorio Emanuele  
Via S. Sofia, 78 - 95123 Catania  
Tel. 095 3782783  
Email [m.zappia@unicat.it](mailto:m.zappia@unicat.it)

## **Tesoriere**

*Antonio Toscano*

## **Presidente Eletto**

*Gioacchino Tedeschi*

## **Past President**

*Leandro Provinciali*

## **Consiglieri**

*Alberto Albanese*  
*Genarina Arabia*  
*Eleonora Cocco*  
*Carlo Colosimo*  
*Pietro Cortelli*  
*Letizia Leocani*  
*Maurizio Leone*  
*Leonardo Lopiano*  
*Pasquale Palumbo*  
*Rocco Quattrale*  
*Francesco Rosario Rodolico*  
*Angelo Schenone*  
*Serenella Servadei*  
*Carla Tortorella*

## **Probiviri**

*Elio Clemente Agostoni*  
*Bruno Giometto*  
*Isabella Laura Simone*

## **Segreteria Organizzativa**

Studio CongressLab  
Via del Rastrello, 7 - 53100 Siena  
Tel. 0577 286003  
Fax 0577 282731  
Email [info@neuro.it](mailto:info@neuro.it)

## **Sito SIN**

[www.neuro.it](http://www.neuro.it)

La Società Italiana di Neurologia, insieme al suo Gruppo di studio dedicato alla SM, vuole esprimere su questa complessa vicenda alcune considerazioni, che tengano conto di diversi aspetti del problema. Tutta la comunità neurologica e' particolarmente attenta alla sostenibilità economica delle diverse malattie neurologiche. Cio' e' particolarmente vero per la SM, dove numerose sono le terapie, spesso di costo elevato e dove stanno per entrare sul mercato nuovi farmaci (come daclizumab, ocrelizumab, cladribina ed altri) che certamente aumenteranno la spesa sanitaria dedicata a questa importante malattia. Sempre più saranno le persone con SM che effettueranno terapie che modificano il decorso della malattia, anche pazienti con SM progressiva, e quindi la SIN accoglie molto favorevolmente le scadenze di alcuni brevetti e l'arrivo sul mercato di farmaci generici o equivalenti, che contribuiranno a diminuire i prezzi dei farmaci. Esistono tuttavia altri principi ugualmente importanti sia per i neurologi che curano le malattie del sistema nervoso sia per i pazienti che ne soffrono. Questi principi sono la libertà prescrittiva del medico e la continuità terapeutica, principi più volte ribaditi dall'AIFA per alcuni medicinali come le specialità medicinali contenenti ciclosporina o per alcuni antiepilettici come il levetiracetam e il topiramato o per il tacrolimus o per medicinali contenenti levotiroxina. La libertà prescrittiva del medico e la continuità terapeutica sono stati sottolineati e difesi dalle Società Scientifiche in più occasioni, dagli organi di Governo del Paese e dalla Farmindustria. Essendo il Copemyl e il GA inseriti nella lista di trasparenza ed essendo i farmaci a distribuzione ospedaliera può accadere che a seguito di gare regionali il GA (che ora ha costi più alti) venga completamente sostituito dal Copemyl e il neurologo non abbia più la possibilità di prescrivere uno specifico farmaco e il paziente che esegue la terapia con GA, magari da molti anni, si veda automaticamente sostituito il farmaco. Poiché alcuni dubbi sulla reale equivalenza fra i due prodotti esistono (considerato che si tratta di farmaci NBCDs) la Sin auspica, almeno per i pazienti già in terapia, che venga lasciata al medico la possibilità di prescrivere un farmaco piuttosto che un altro e al paziente di poter continuare la cura. La Sin comprende bene le problematiche relative alla sostenibilità economica del sistema e auspica che i due farmaci possano allinearsi su costi sovrapponibili, in maniera tale da potere risolvere con soddisfazione generale un problema rilevante per le persone affette da SM.

**Società Italiana  
di NEUROLOGIA**

4 Gennaio 2018

*Società Italiana di Neurologia e Gruppo di Studio Sclerosi Multipla Sin*

*Prof Gianluigi Mancardi, Presidente Sin, e prof Francesco Patti,  
Coordinatore del Gruppo di Studio Sclerosi Multipla Sin*

## Presidente

*Gianluigi Mancardi*  
Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione,  
Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno Infantili  
Università di Genova e  
Ospedale Policlinico San Martino, Genova  
Largo Paolo Danco, 3 - 16132 Genova  
Tel. 010 3537040  
Fax 010 3538639  
E-mail: [glmancardi@neurologia.unige.it](mailto:glmancardi@neurologia.unige.it)

## Vice Presidente

*Roberto Eleopra*  
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta  
Via Celoria, 11 - Milano 20133  
Tel. 02 23942552  
Fax 02 23942539  
E-mail: [roberto.eleopra@istituto-besta.it](mailto:roberto.eleopra@istituto-besta.it)

## Segretario

*Mario Zappia*  
Università degli Studi di Catania  
Clinica Neurologica  
A.O.U. Policlinico Vittorio Emanuele  
Via S. Sofia, 78 - 95123 Catania  
Tel. 095 3782783  
Email: [m.zappia@uniict.it](mailto:m.zappia@uniict.it)

## Tesoriere

*Antonio Toscano*

## Presidente Eletto

*Gioacchino Tedeschi*

## Past President

*Leandro Provinciali*

## Consiglieri

*Alberto Albanese*  
*Gemarina Arabia*  
*Eleonora Cocco*  
*Carlo Colosimo*  
*Pietro Cortelli*  
*Letizia Leocani*  
*Maurizio Leone*  
*Leonardo Lopiano*  
*Pasquale Palumbo*  
*Rocco Quatralè*  
*Francesco Rosario Rodolico*  
*Angelo Schenone*  
*Serenella Servidei*  
*Carla Tortorella*

## Probiviri

*Elio Clemente Agostoni*  
*Bruno Giometto*  
*Isabella Laura Simone*

## Segreteria Organizzativa

*Studio CongressLab*  
Via del Rastrello, 7 - 53100 Siena  
Tel. 0577 286003  
Fax 0577 282731  
Email: [info@neuro.it](mailto:info@neuro.it)

## Sito SIN

[www.neuro.it](http://www.neuro.it)

## Bibliografia

- 1 Teitelbaum D, Meshorer A, Hirshfeld T, Arnon R, Sela M. Suppression of experimental allergic encephalomyelitis by a synthetic polypeptide. *Eur J Immunol.* 1971 Aug;1(4):242-8. .
- 2 Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, Myers LW, Panitch HS, Rose JW, Schiffer RB.: Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology.* 1995 Jul;45(7):1268-76
- 3 European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging--measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. *Ann Neurol.* 2001 Mar;49(3):290-7
- 4 College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) public assessment report (PAR) Scientific discussion Glatirameeracetaat Mylan 20mg/ml, solution for injection, pre-filled syringe (glatiramer acetate) NL/H/3213/001/DC. 6 june 2016.
- 5 Arends . Gene expression analysis between 5 GTR (20mg/ml) batches and 5 Copaxone (20mg/ml) batches in THP-1 cells. Dossier NDR. NL03.39931 (1.0).
- 6 Weijs F (2010) Research analytical study report on bioactivity of glatiramer acetate (GTR) towards induction and activation of glatiramer-specific T cells. Dossier RASR.NL03.GTR.10.010.01.
- 7 D'Alessandro JS, Duffner J, Pradines J, Capila I, Garofalo K, Kaundinya G, Greenberg BM, Kantor D, Ganguly TC. Equivalent Gene Expression Profiles between Glatopa™ and Copaxone®. *PLoS One.* 2015 Oct 16;10(10):e0140299. doi: 10.1371/journal.pone.0140299. eCollection 2015
- 8 Hasson T, Kolitz S, Towfic F, Laifenfeld D, Bakshi S, Beriozkin O, Shacham-Abramson M, Timan B, Fowler KD, Birnberg T, Konya A, Komlosh A, Ladkani D, Hayden MR, Zeskind B, Grossman I. Functional effects of the antigen glatiramer acetate are complex and tightly associated with its composition. *J Neuroimmunol.* 2016 Jan 15;290:84-95. doi: 10.1016/j.jneuroim.2015.11.020. Epub 2015 Nov 24
- 9 Weinstein V, Schwartz R, Grossman I, Zeskind B, Nicholas JM . Glatiramoids Springer International Publishing, DJA Crommelin , JS de Vlieger (eds) , Non biological Complex drugs , AAPS, Advances in the Pharmaceutical Sciences Series 20, DOI 10. 1007/978-3-319-16241-6\_4.
- 10 Grossman I, Kolitz S, Komlosh A, Zeskind B, Weinstein V, Laifenfeld D, Gilbert A, Bar-Ilan O, Fowler KD, Hasson T, Konya A, Wells-Knecht K, Loupe P, Melamed-Gal S, Molotsky T, Krispin R, Papir G, Sahly Y, Hayden MR. Compositional differences between Copaxone and Glatopa are reflected in altered immunomodulation ex vivo in a mouse model. *Ann N Y Acad Sci.* 2017 Nov;1407(1):75-89. doi: 10.1111/nyas.13547

**Presidente**

Gianluigi Mancardi  
Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione,  
Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno Infantili  
Università di Genova e  
Ospedale Policlinico San Martino, Genova  
Largo Paolo Daneo, 3 - 16132 Genova  
Tel. 010 3537040  
Fax 010 3538639  
E-mail [glmancardi@neurologia.unige.it](mailto:glmancardi@neurologia.unige.it)

**Vice Presidente**

Roberto Eleopra  
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta  
Via Celoria, 11 - Milano 20133  
Tel. 02 23942552  
Fax 02 23942539  
E-mail [roberto.eleopra@istituto-besta.it](mailto:roberto.eleopra@istituto-besta.it)

**Segretario**

Mario Zappia  
Università degli Studi di Catania  
Clinica Neurologica  
A.O.U. Policlinico Vittorio Emanuele  
Via S. Sofia, 78 - 95123 Catania  
Tel. 095 3782783  
Email [m.zappia@unicat.it](mailto:m.zappia@unicat.it)

**Tesoriere**

Antonio Toscano

**Presidente Eletto**

Gioacchino Tedeschi

**Past President**

Leandro Provinciali

**Consiglieri**

Alberto Albanese  
Gemma Arabia  
Eleonora Cocco  
Carlo Colosimo  
Pietro Cortelli  
Letizia Leocani  
Maurizio Leone  
Leonardo Lopiano  
Pasquale Palumbo  
Rocco Quatratele  
Francesco Rosario Rodolico  
Angelo Schenone  
Serenella Servidei  
Carla Tortorella

**Probiviri**

Elio Clemente Agostoni  
Bruno Giometto  
Isabella Laura Simone

**Segreteria Organizzativa**

Studio CongressLab  
Via del Rastrello, 7 - 53100 Siena  
Tel. 0577 286003  
Fax 0577 282731  
Email [info@neuro.it](mailto:info@neuro.it)

**Sito SIN**

[www.neuro.it](http://www.neuro.it)

11 Kolitz S, Hasson T, Towfic F, Funt JM, Bakshi S, Fowler KD, Laifenfeld D, Grinspan A, Artyomov MN, Birnberg T, Schwartz R, Komlos A, Hayardeny L, Ladkani D, Hayden MR, Zeskind B, Grossman I. Gene expression studies of a human monocyte cell line identify dissimilarities between differently manufactured glatiramoids. *Sci Rep.* 2015 May 22;5:10191. doi: 10.1038/srep10191.

12 Komlos A, Krispin R, Papir G, Molotski T, Sahly Y, Weinstein V, Gilbert A, Melamed-Gal S, Loupe P, Grossman I, Laufer R, Hayden M.R.: Surface charge distribution, an attribute linked with immunogenicity of nanoparticles, is different for follow-on Glatiramer Acetate products approved in EU, Russia, Latin America and USA compared with Copaxone., EP 1651, Presented at Ectrims, Paris, France, October 25-28, 2017

13 Timan B, Komlos A, Beriozkin O, Konya A, Wells-Knecht K, Sahly Y, Oren Bar-Ilan, Gilbert S, Melamed-Gal S, Loupe P, Grossman I, Laufer R, Hayden M.R.: Physicochemical and biological characterization of the European Follow-on Glatiramer acetate products as compared to Copaxone. EP1652, Presented at Ectrims, Paris, France, October 25-28, 2017.

14 De Stefano N, Filippi M, Confavreux C, Vermersch P, Simu M, Sindic C, Hupperts R, Bajenaru O, Edan G, Grimaldi L, Marginean I, Medaer R, Orefice G, Pascu I, Pelletier J, Sanders E, Scarpini E, Mancardi GL. The results of two multicenter, open-label studies assessing efficacy, tolerability and safety of protiramer, a high molecular weight synthetic copolymeric mixture, in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2009 Feb;15(2):238-43. doi: 10.1177/1352458508098269. Epub 2008 Nov 5

15 Cohen J, Belova A, Selmaj K, Wolf C, Sormani MP, Obery J, van den Tweel E, Mulder R, Koper N, Voortman G, Barkhof F; Equivalence of Generic Glatiramer Acetate in Multiple Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. Glatiramer Acetate Clinical Trial to Assess Equivalence With Copaxone (GATE) Study Group. *JAMA Neurol.* 2015 Dec;72(12):1433-41. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.2154

16 Selmaj K, Barkhof F, Belova AN, Wolf C, van den Tweel ER, Obery JJ, Mulder R, Egging DF, Koper NP, Cohen JA; GATE study group. *Mult Scler.* 2017 Dec;23(14):1909-1917. doi: 10.1177/1352458516688956. Epub 2017 Jan 16

17 Annovazzi P, Bertolotto A, Brescia Morra V, Gasperini C, Montanari E, Navarra P, Patti F, Sormani MP, Ghezzi A. A Comprehensive Review on Copemyl®. *Neurol Ther.* 2017 Dec;6(2):161-173. doi: 10.1007/s40120-017-0079-3. Epub 2017 Jul 31. Review