

MDMA nel PTSD

Che cosa è la terapia assistita da MDMA

MDMA-AT = MDMA-assisted therapy: un trattamento sperimentale che combina l'uso controllato di MDMA con un percorso psicoterapeutico strutturato.

Protocollo: la terapia è somministrata in ambiente clinico controllato, con due terapeuti presenti durante ogni sessione. Tre sessioni di psicoterapia con MDMA, alternate a sessioni di preparazione e integrazione, per aiutare il paziente a elaborare traumi profondi in uno stato di apertura emotiva e sicurezza psicologica.

Modalità d'azione: l'MDMA non è una cura "chimica" in sé, ma potenzia l'efficacia della terapia (riduce la paura, favorisce la fiducia e permette di affrontare esperienze traumatiche senza sentirsi sopraffatti).

Studio di fase 3 MAPP1 (<https://www.nature.com/articles/s41591-021-01336-3>)

Partecipanti: 90 adulti con PTSD severo e cronico; molti con comorbidità come depressione, dipendenze o traumi infantili.

Protocollo: 3 sessioni di psicoterapia con MDMA (75–125 mg) o placebo, ciascuna accompagnata da sessioni di preparazione e integrazione.

Risultati principali:

- 3 sessioni di psicoterapia assistita da MDMA;
- 67% dei partecipanti nel gruppo MDMA non soddisfaceva più i criteri diagnostici per il PTSD dopo il trattamento, rispetto al 32% nel gruppo placebo;
- riduzione media dei sintomi PTSD (scala CAPS-5): –24,4 punti con MDMA vs –13,9 punti con placebo;
- 88% dei partecipanti trattati con MDMA ha mostrato un miglioramento clinicamente significativo.

Sicurezza: Nessun evento avverso grave legato al farmaco; gli effetti collaterali più comuni sono stati lievi o moderati (es. nausea, sudorazione, tensione muscolare).

Conclusione: La terapia assistita da MDMA si è dimostrata efficace e ben tollerata, anche in pazienti con forme complesse di PTSD.

Studio di fase 3 MAPP2 (<https://www.nature.com/articles/s41591-023-02565-4>)

Partecipanti: 104 adulti con PTSD moderato o severo; il 73% presentava PTSD severo. Circa il 60% aveva comorbidità come depressione maggiore, trauma infantile o dissociazione.

Protocollo: 3 sessioni di psicoterapia con MDMA (75–125 mg) o placebo, ciascuna accompagnata da sessioni di preparazione e integrazione, in un arco di 18 settimane.

Risultati principali:

- 71% dei partecipanti trattati con MDMA non soddisfaceva più i criteri diagnostici per il PTSD alla fine dello studio, rispetto al 48% nel gruppo placebo;
- 86% ha mostrato un miglioramento clinicamente significativo dei sintomi;
- Riduzione media dei sintomi PTSD (scala CAPS-5): –23,7 punti con MDMA vs –14,8 punti con placebo;
- miglioramento significativo anche nella disabilità funzionale (scala SDS): –3,3 punti con MDMA vs –2,1 con placebo.

Sicurezza: 5 partecipanti (9,4%) nel gruppo MDMA hanno riportato eventi avversi severi (es. ansia acuta, ideazione suicidaria), ma nessun evento grave o morte.

Conclusione: lo studio conferma l'efficacia della terapia assistita da MDMA in un campione diverso e clinicamente complesso, con benefici sia sintomatici che funzionali.

Percorso di approvazione

- Alla fine del 2023, l'azienda Lykos Therapeutics (ex MAPS PBC) ha presentato una richiesta formale di approvazione (NDA) alla FDA per l'uso di MDMA-AT nel trattamento del PTSD.
- Il 9 agosto 2024, l'FDA ha respinto la richiesta con una Complete Response Letter, chiedendo ulteriori dati clinici e chiarimenti metodologici.
- I motivi principali del rifiuto: problemi di blinding (i partecipanti capivano se stavano assumendo MDMA), possibili bias nei terapeuti e dati di sicurezza considerati insufficienti.
- L'approvazione non è esclusa in futuro, ma sarà necessario almeno un nuovo studio clinico per soddisfare le richieste dell'agenzia regolatoria.

MDMA nell'ansia

Che cos'è EMP-01:

- EMP-01 è una formulazione orale di R-MDMA, l'enantiomero destrogiro della MDMA, per trattare il disturbo d'ansia sociale (SAD).
- R-MDMA è pensata per avere un profilo di sicurezza più favorevole rispetto alla MDMA racemica, mantenendo efficacia terapeutica.

Studio di fase 1 (volontari sani)

<https://ir.atai.com/news-releases/news-release-details/atai-life-sciences-announces-positive-topline-results-single/>

Partecipanti: 32 volontari sani.

Risultati: EMP-01 ha mostrato un buon profilo di sicurezza e tollerabilità a dosi comprese tra 75 e 225 mg.

Sicurezza: gli eventi avversi sono stati lievi o moderati, senza effetti cardiovascolari clinicamente significativi.

Conclusioni: le prime analisi farmacodinamiche suggeriscono un effetto soggettivo distinto dalla MDMA racemica, con possibili vantaggi in termini di controllo e intensità.

Studio di fase 2 (in corso)

<https://ir.atai.life/news-releases/news-release-details/atai-life-sciences-announces-first-patient-dosed-phase-2-study>

Protocollo: studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo.

Partecipanti: parteciperanno circa 60 adulti con SAD, che riceveranno due dosi di EMP-01 o placebo a distanza di 4 settimane, con follow-up di 6 settimane dalla prima somministrazione.

Obiettivi dello studio:

- **primario**, valutare sicurezza e tollerabilità in pazienti con ansia sociale.
- **secondario**, osservare i cambiamenti nei sintomi d'ansia sociale, misurati principalmente con la Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS).

Prossimi step: se i risultati saranno positivi, EMP-01 potrebbe rappresentare una nuova opzione per chi soffre di ansia sociale resistente ai trattamenti tradizionali

MDMA nell'autismo

Che cos'è MM-402:

<https://ir.mindmed.co/news-events/press-releases/detail/109/mindmed-to-present-data-on-the-preclinical-activity-of-mm-402-at-the-american-society-of-clinical-psychopharmacology-ascp-2023-annual-meeting>

- MM-402 è una formulazione proprietaria di R(-)-MDMA (enantiomero destrogiro della MDMA), sviluppata per trattare i sintomi centrali dell'autismo.
- R-MDMA è progettata per mantenere gli effetti prosociali della MDMA, riducendo al contempo l'attività dopaminergica, la stimolazione fisica e il potenziale di abuso.

Studi preclinici (modelli animali)

Modello Fmr1 knockout: MM-402 ha aumentato significativamente le interazioni sociali nei topi con mutazione Fmr1, un modello preclinico dell'autismo.

Confronto con altri enantiomeri: MM-402 ha mostrato effetti prosociali superiori rispetto a S-MDMA e MDMA racemica, con minori effetti collaterali comportamentali (es. iperattività, stereotipie).

Sicurezza: MM-402 disaccoppia l'effetto prosociale dall'attivazione dopaminergica, suggerendo una maggiore sicurezza a lungo termine.

Conclusione: questi risultati preclinici hanno giustificato l'avvio dello sviluppo clinico, con l'obiettivo di trattare direttamente le difficoltà sociali nell'ASD, una delle aree cliniche a oggi prive di terapie efficaci.

Studio di fase 1 (in corso)

Protocollo: studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, con disegno crossover a 5 periodi.

Partecipanti: 24 volontari sani ricevono dosi singole di: R-MDMA (125 mg e 250 mg), S-MDMA (125 mg), MDMA racemica (125 mg), placebo.

Obiettivi: valutare sicurezza, tollerabilità, farmacocinetica e farmacodinamica, inclusi effetti soggettivi (scale VAS e 5D-ASC), fisiologici ed endocrini

Che cos'è ALA-002

<https://pharmala.ca/media/2024/03/patent-allowance-granted-for-ala-002-composition-by-us-patent-and-trademark-office>

- ALA-002 è una miscela non racemica di enantiomeri di MDMA, composta da 70–80% R-MDMA e 20–30% S-MDMA.
- L'obiettivo è ottimizzare il profilo terapeutico della MDMA, migliorandone la sicurezza e riducendone il potenziale di abuso.

Studi preclinici (modelli animali)

Efficacia: nei modelli murini C57 (popolazione generale) e BTBR (modello autistico), ALA-002 ha evidenziato effetti prosociali migliorati e un potenziale di dipendenza ridotto rispetto alla MDMA racemica.

Sicurezza: ALA-002 ha mostrato una riduzione significativa dell'ipertermia rispetto alla MDMA racemica, uno degli effetti avversi più comuni.

Protocollo clinico (in preparazione):

Indicazione prevista: trattamento dell'ansia sociale in pazienti con disturbo dello spettro autistico (ASD), un'area attualmente priva di terapie approvate.

Status regolatorio: ALA-002 è considerata una Nuova Entità Chimica (NCE) dalla FDA, con potenziale per ottenere esclusività dei dati se approvata.

MDMA nell'alcolismo

MDMA-AT nell'AUD (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35286849/>)

Contesto: Analisi secondaria di uno studio di fase 3 sulla terapia assistita da MDMA (MDMA-AT) per il PTSD severo, che ha incluso partecipanti con uso attuale o in remissione di alcol.

Partecipanti: 90 adulti con PTSD severo, randomizzati a ricevere tre sessioni di terapia focalizzata sul trauma con MDMA o placebo.

Risultati:

- La MDMA-AT ha portato a una riduzione significativa dei punteggi dell'AUDIT (Alcohol Use Disorder Identification Test) rispetto al placebo.
- Nessuna differenza significativa nei punteggi del DUDIT (Drug Use Disorder Identification Test) tra i gruppi.

Conclusione: La MDMA-AT per il PTSD può anche migliorare l'uso di alcol, senza aumentare il rischio di uso di droghe illecite.

MDMA nella depressione

MDMA-AT nella TRD (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36386973/>)

Contesto: Primo studio clinico a esplorare l'uso della terapia assistita da MDMA (MDMA-AT) per il trattamento del disturbo depressivo resistente ai trattamenti (TRD).

Razionale scientifico:

- L'MDMA ha mostrato effetti antidepressivi secondari nei trial per il PTSD.
- Azione su serotonina, ossitocina e sistema limbico → potenziale utilità per sintomi depressivi legati a trauma e isolamento.
- In teoria, potenzia l'alleanza terapeutica e la regolazione emotiva, due aspetti chiave nei pazienti depressi cronici.

Protocollo: due sessioni di MDMA (100–125 mg, con booster), integrate in un percorso di psicoterapia strutturata.

Obiettivi dello studio:

- **primario**, valutare sicurezza e tollerabilità;
- **secondario**: cambiamento nella Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale (MADRS), funzionamento sociale, benessere.

Conclusione: la MDMA-AT potrebbe rappresentare un'opzione innovativa per la depressione resistente, soprattutto nei casi in cui siano presenti traumi non elaborati o compromissione relazionale.