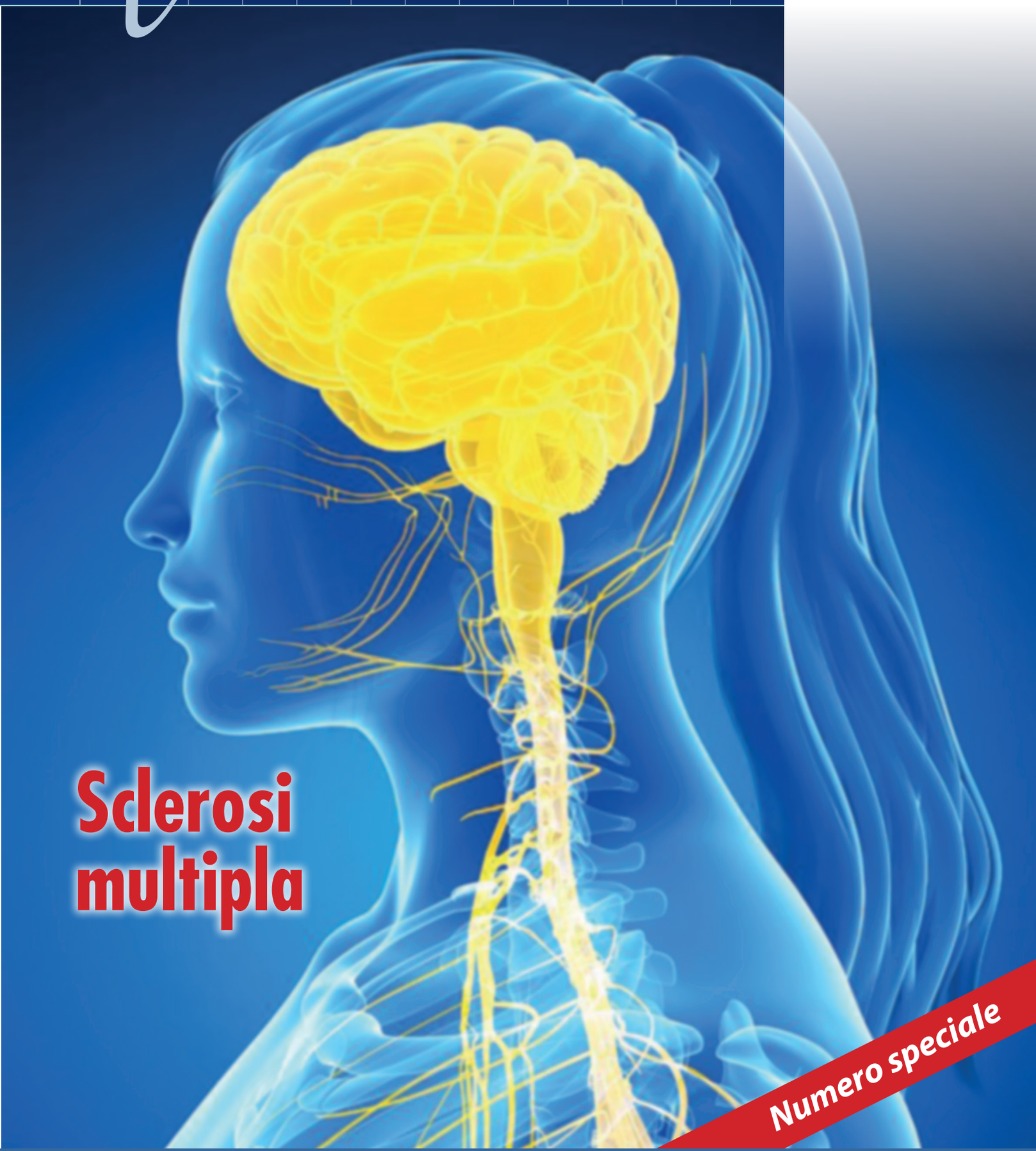
Valutare in Sanità
Una voce al servizio della Salute

RIVISTA
SCIENTIFICA

NUMERO SPECIALE



Sclerosi multipla

Numero speciale

VALUTARE IN SANITÀ
Rivista Scientifica
Registrazione presso il Tribunale di Bari
n.36 del 24/09/09

www.valutareinsanita.it

Direttore Responsabile
Maddalena Milone

Direzione, redazione e pubblicità
Meeting Planner s.r.l.
Via Divisione Paracadutisti Folgore, 5
70125 Bari - Italia
Tel.080 9905360
Fax 080 9905359
e-mail: info@meeting-planner.it
website: www.meeting-planner.it

Editore
Meeting Planner s.r.l.
Via Divisione Paracadutisti Folgore, 5 - 70125 Bari

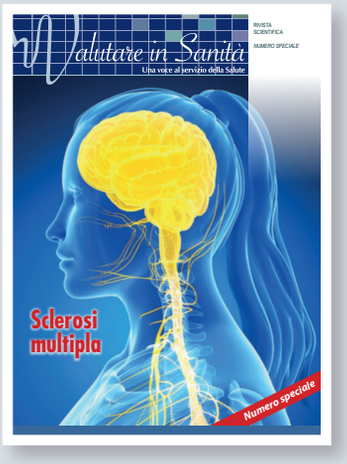
Stampa
Mediatipo s.r.l.
Via delle Margherite, 26
70026 - Modugno (BA)

La Direzione non si assume la responsabilità dei contenuti delle inserzioni pubblicitarie.
È vietata la riproduzione, anche parziale, dei testi.
Regolamento UE 679/2016 Tutela della Privacy – Informativa: Responsabile del trattamento Meeting Planner s.r.l.
Tutte le richieste di consultazione, modifica, integrazione e cancellazione dei dati personali dovranno essere inviate a Meeting Planner s.r.l.

Numero chiuso in redazione a settembre 2019

Numero realizzato con il supporto non condizionante di Roche.

Sommario



Razionale Scientifico

La Sclerosi Multipla in questo ultimo quinquennio sta vivendo un periodo di grandi acquisizioni scientifiche sia sulla fisiopatologia della malattia che in termini di disponibilità di trattamenti approvati.
Un ruolo importante a tale senso è da imputarsi alla scoperta o alla riscoperta dei linfociti B nel processo patogenetico della patologia.

A tale riguardo queste lezioni vogliono rappresentare un punto della situazione su tale aspetto patogenetico ed il successivo sviluppo di terapie per così dire mirate a limitare/neutralizzare la aggressività di tali piccole ma malefiche cellule.

In particolare, il focus di questo numero saranno le cellule B, attori chiave nella Sclerosi Multipla, e ocrelizumab che per il suo peculiare meccanismo d'azione va a bloccare un tipo particolare di cellule B che esprimono il CD20. Verrà fatto anche un approfondimento sul suo profilo di sicurezza ed efficacia nel lungo termine secondo quanto evidenziato dagli studi di estensione della fase registrativa.
Una lezione sarà poi dedicata alla forma di Sclerosi Multipla di tipo Primariamente Progressivo per la quale ocrelizumab è ad oggi l'unica opzione terapeutica approvata.

N. 4 lezioni testuali

04 Sclerosi Multipla: recenti dati clinici-epidemiologici

Dott. Paolo Bellantonio - Neuromed (Istituto Neurologico Mediterraneo) Pozzilli (IS)

06 Ruolo patogenetico dei Linfociti B nella Sclerosi Multipla

Dott.ssa Roberta Fantozzi - Neuromed (Istituto Neurologico Mediterraneo) Pozzilli (IS)

07 Ocrelizumab: profilo farmacologico, efficacia e safety nel long Term

Dott.ssa Roberta Fantozzi - Neuromed (Istituto Neurologico Mediterraneo) Pozzilli (IS)

07 Sclerosi Multipla Primaria progressiva: ruolo dello Ocrelizumab

Dott. Paolo Bellantonio - Neuromed (Istituto Neurologico Mediterraneo) Pozzilli (IS)

Sclerosi Multipla: recenti dati clinici-epidemiologici

Dott. Paolo Bellantonio - Neuromed (Istituto Neurologico Mediterraneo) Pozzilli (IS)

La Sclerosi Multipla è una malattia infiammatoria cronica del sistema nervoso centrale ad eziologia sconosciuta, probabilmente di tipo multifattoriale (Fig. 1).
Tra le possibili cause di SM quella più probabile è un evento di tipo virale che scatena in determinate condizioni predisponenti (fattori genetici, ambientali, dietetici, fumo) la reazione infiammatoria che porta alla formazione delle cosiddette placche, mediate dalla sinergica azione dannosa di linfociti T e Linfociti B, ruolo ormai consolidato dai lavori degli ultimi anni e dalla conferma della efficacia dei farmaci che agiscono appunto sopprimendo l'azione dei Linfociti B, sia nelle forme di tipo remittente-recidivante sia soprattutto in quelle di tipo progressivo primario, (Fig. 2).

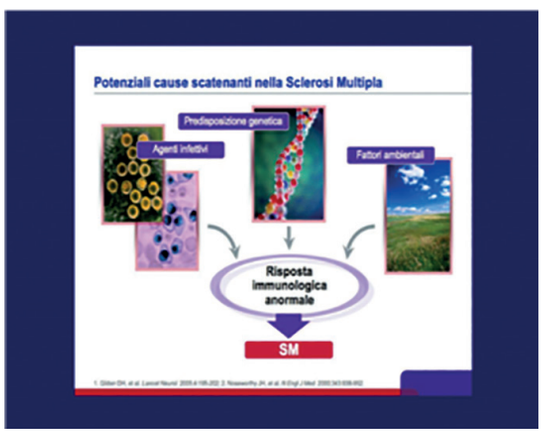


Fig.1

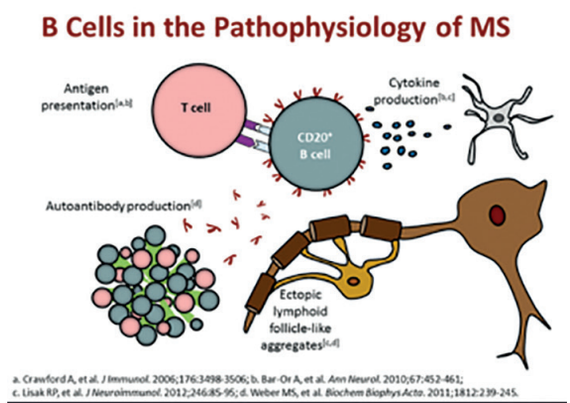


Fig.2

L'esordio della malattia in genere avviene tra i 20 ed i 40 anni ma non si escludono esordi precocissimi addirittura prima dei 10 anni, così come esordi tardivi anche dopo i 50 anni.
Che vi sia una predisposizione genetica lo dimostra il fatto che non tutte le popolazioni sviluppano la malattia.
In Italia l'aggiornamento ultimo del Registro Italiano Sclerosi Multipla ci dice che sono diagnosticati circa 122.000 pazienti (Fig. 3) con una prevalenza media intorno ai 100 pazienti per 100.000 abitanti con punte elevatissime in Sardegna di oltre 200/100.000.

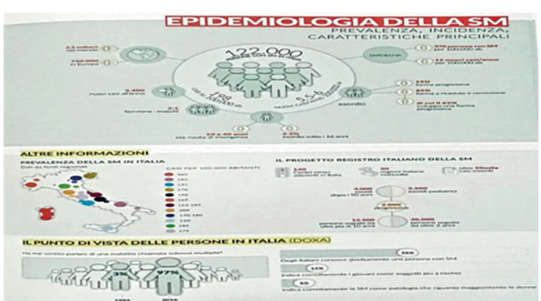


Fig. 3



Fig. 4

L'evidenza di zone geografiche con maggiore incidenza/prevalenza è stata molto ben studiata,
(Fig. 4) in particolare ci si è interessati ai flussi migratori da zone con bassa incidenza a quelle con alta incidenza di malattia.
Soprattutto alcuni autori francesi hanno dimostrato come le popolazioni di migranti mantenevano un basso rischio di malattia se la emigrazione era successiva ai 16 anni, acquisendo invece l'alto rischio di malattia se la loro emigrazione avveniva prima dei 16 anni, confermando il cosiddetto fattore ambientale.

Essa è praticamente sconosciuta tra gli eschimesi, rara tra i neri africani e gli asiatici mentre è prevalente tra i popoli di razza bianca, di origine caucasica. Accanto a questi studi di popolazione, indagini sui gemelli omozigoti indicano che vi è un rischio aumentato valutabile nella misura del 25-30% mentre nei gemelli eterozigoti è minore del 5%.

Clinicamente la Sclerosi Multipla può avere un esordio di tipo remittente-recidivante (SMRR) ed è la forma più frequente, una forma di tipo secondariamente progressivo (SMSP) a cui dopo un esordio con recidive segue dopo un periodo variabile la lenta progressione di disabilità;
una forma di tipo primario progressivo (SMPP) che non si manifesta con chiari episodi di recidive cliniche ma già all'esordio una lenta e progressiva disabilità che può essere interrotta o meno da episodi di

recidiva acuta.
La storia naturale di malattia, sicuramente modificata negli ultimi 20 anni dallo utilizzo anche precoce di DMT, ci dice che nelle forme di tipo SMRR prevale la infiammazione anche aggressiva, ma poi tende a svilupparsi la lenta ed inesorabile degenerazione assonale che è la vera causa di disabilità (Fig. 5).
Per frequenza, la Sclerosi Multipla, è la seconda malattia neurologica nel giovane adulto e la prima di tipo infiammatorio cronico.

Tale patologia può manifestarsi in modo alquanto eterogeneo da paziente a paziente, ma circa il 10% dei casi di Sclerosi Multipla può presentare già dall'esordio un andamento estremamente aggressivo, intendendo con tale termine la presenza di numerose lesioni encefaliche e/o midollari con alta attività di malattia, frequenza di recidive molto ravvicinate nel tempo e che potrebbe condurre a severa disabilità clinica entro 5 anni dalla diagnosi con rapida transizione verso la fase progressiva di malattia.
Oggigiorno quindi con il progressivo miglioramento dell'intervento terapeutico diventa estremamente importante diagnosticare precocemente tali forme e trattarle in maniera adeguata, così come trattare tutte le Sclerosi Multiple una volta formulata una corretta diagnosi.

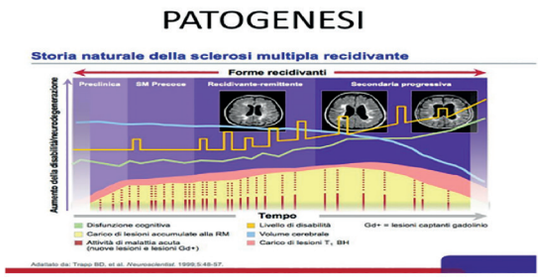


Fig.5

Ruolo patogenetico dei Linfociti B nella Sclerosi Multipla

Dott.ssa Roberta Fantozzi - Neuromed (Istituto Neurologico Mediterraneo) Pozzilli (IS)

La Sclerosi Multipla rappresenta il prototipo di malattia infiammatoria cronica del Sistema Nervoso Centrale a patogenesi autoimmune. Da sempre il bersaglio principale è stato identificato nelle guaine mieliniche e nelle cellule che formano la mielina, gli oligodendrociti, riconoscendo i linfociti T come i principali mediatori della demielinizzazione infiammatoria (Fig. 1) e pertanto anche come il principale obiettivo nei vari tentativi di approccio terapeutico.

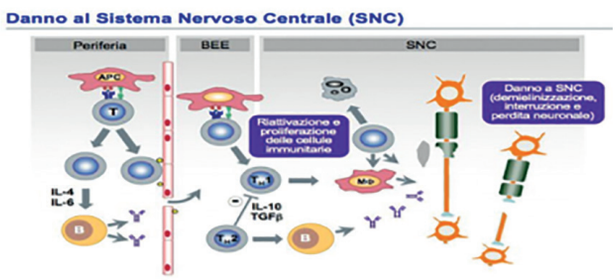


Fig.1

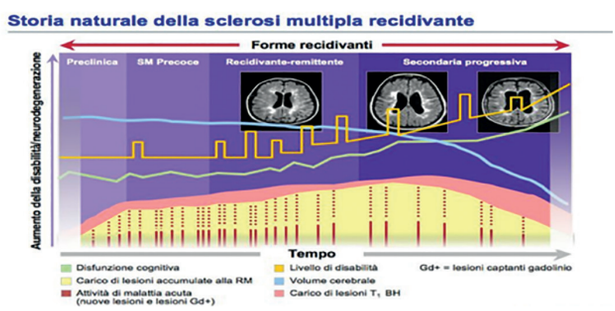


Fig.2

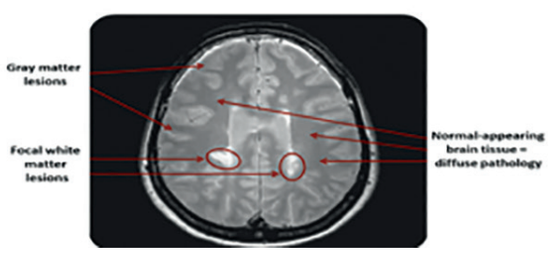


Fig.3

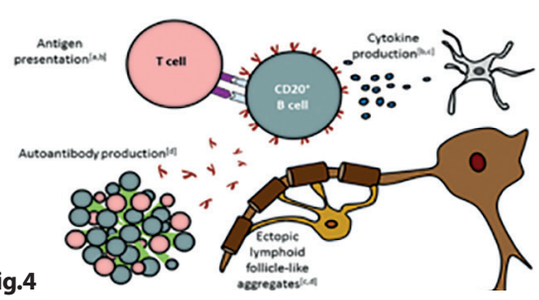


Fig.4

In effetti l'introduzione di farmaci immunomodulanti ha negli anni modificato solo in parte la storia naturale della malattia: sebbene si sia ottenuta una significativa riduzione della frequenza di riacutizzazioni cliniche (Relapse Rate) e della comparsa di nuove lesioni Gd+ alla RM, nessun farmaco si è dimostrato in grado di bloccare la progressione clinica di malattia che, seppure con una'ampia variabilità individuale, conduce sia nelle forme Recidivanti Remittenti (RR) che nelle forme Primariamente Progressive (PP) alla disabilità irreversibile del paziente (Fig. 2)
La presenza di lesioni corticali, già evidenti nelle fasi iniziali ma significativamente più diffuse nelle fasi tardive e progressive di malattia, ha focalizzato l'attenzione dei ricercatori su un tipo di infiammazione per lo più di tipo compartimentalizzato in stretto rapporto con follicoli meningei di linfociti B ectopici, in assenza delle tipiche alterazioni della barriera ematoencefalica (BEE) che caratterizzano le fasi acute di malattia (Fig.3)

In tal senso si è riscoperto un ruolo fino ad oggi imprevisto delle cellule B, non solo come cellule produttrici di anticorpi e di "supporto" per la presentazione dell'antigene ai linfociti T ma come cellule capaci di secernere attivamente citochine pro-infiammatorie e di formare centri germinativi ectopici a livello meningeo (Fig. 4)
Le cellule B iniziano il loro sviluppo come cellule staminali, cellule pro-B e pre-B nel midollo osseo, subiscono un processo di maturazione nella milza e diventano successivamente plasmacellule di lunga durata o cellule B di memoria nei linfonodi. L'antigene CD20 è una proteina cellulare trans-membrana espressa su cellule pre-B e cellule B mature e di memoria, ma non è espressa sulle cellule staminali linfoidi e sulle plasmacellule: la selettività dell'effetto sui linfociti B CD20+ preserva dunque la capacità di ricostituzione delle cellule B e l'immunità umorale preesistente. In tal senso le possibili conseguenze immunologiche di una terapia immunomodulante anti-CD20 saranno:
-una mancata presentazione dell'antigene e quindi immunosoppressione delle cellule T
-un effetto antinfiammatorio attraverso una ridotta produzione di citochine pro-infiammatorie
-una ridotta produzione di anticorpi
-l'eliminazione della minore quota di cellule T CD20+ con conseguente ulteriore immunosoppressione delle cellule B
Negli ultimi anni l'uso di terapie anti-CD20 ha dimostrato oltre che una significativa riduzione del rischio di riacutizzazione della malattia (Relapse Rate) per lo più correlata alla comparsa di nuove lesioni attive alla RM anche un significativo effetto nel rallentare la progressione clinica almeno in apparenza radiologicamente silente.

Ocrelizumab: profilo farmacologico, efficacia e sicurezza nel lungo termine

Dott.ssa Roberta Fantozzi - Neuromed (Istituto Neurologico Mediterraneo) Pozzilli (IS)

Ocrelizumab è un farmaco indicato per il trattamento di pazienti adulti con forme Recidivanti di Sclerosi Multipla (SMR) con malattia definita in base alle caratteristiche cliniche o radiologiche e per il trattamento di pazienti adulti affetti da Sclerosi Multipla Primariamente Progressiva (SMPP) in fase precoce in termini di durata della malattia e livello di disabilità, e con caratteristiche radiologiche tipiche di attività infiammatoria, così come indicato nell'autorizzazione dell'Agenzia Europea del Farmaco.

Il trattamento viene somministrato in infusioni da 600 mg a cadenza semestrale (solo la dose iniziale prevede due diverse infusioni da 300 mg a distanza di 15 giorni) da effettuarsi in regime ospedaliero e con la supervisione di un operatore sanitario specializzato.

Ocrelizumab è un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato anti-CD20 che si lega selettivamente alle cellule B esprimenti tale proteina trans-membrana, ovvero le cellule pre-B, le cellule B mature e le cellule B di memoria mentre non risulta espresso sulle cellule staminali linfoidi e sulle plasmacellule (Fig.1)

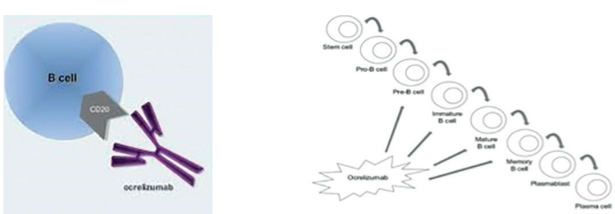


Fig.1

Il meccanismo d'azione, sebbene con aspetti ancora da chiarire, consiste in un'immunomodulazione attraverso la riduzione del numero e della funzione delle cellule B esprimenti CD20 (mancata presentazione dell'antigene e quindi immunosoppressione delle cellule T, effetto anti-infiammatorio per riduzione della produzione di citochine pro-infiammatori, ridotta produzione di anticorpi) ma probabilmente anche attraverso l'eliminazione della minore quota di cellule T CD20+ con conseguente ulteriore immunosoppressione delle cellule T.

Negli studi registrativi di fase III (OPERA I e OPERA II), randomizzati, in doppio cieco vs comparatore attivo (Interferone beta 1 al dosaggio di 44 mcg x3/sett s.c.) Ocrelizumab ha ridotto significativamente il tasso annualizzato di ricadute (end point primario) di circa il 50 per cento per un periodo di due anni; risultano inoltre raggiunti gli obiettivi secondari ovvero la riduzione della comparsa di nuove lesioni captanti mezzo di contrasto alla Risonanza Magnetica e la riduzione del rischio di progressione della disabilità.

Nello studio ORATORIO (studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco vs placebo) è stata dimostrata l'efficacia di Ocrelizumab nel ridurre il rischio di progressione della disabilità a 12 settimane (del 24%) e a 24 settimane (del 25%) rispetto al gruppo placebo.

Il trattamento ha dimostrato superiorità rispetto al placebo anche in altre misurazioni importanti della progressione di malattia in pazienti con SMPP, inclusi il 25-foot walk test (riduzione relativa del 29% del tempo necessario per compiere 25 passi), il volume delle lesioni cerebrali croniche (riduzione del 3,4 % nel volume totale delle lesioni cerebrali T2 iperintense rispetto all'aumento del 7.4% nei pazienti trattati con placebo nelle 120 settimane) e la perdita del volume cerebrale (riduzione relativa del 17.5% del tasso di riduzione complessiva di volume cerebrale rispetto a placebo dalla settimana 24 alla settimana 120).

I risultati dopo 5 anni di trattamento confermano una significativa riduzione della progressione della disabilità nei pazienti con SMR e una riduzione dell'atrofia cerebrale nei pazienti con SMPP ad inizio precoce di trattamento rispetto a coloro che lo hanno iniziato tardivamente.

La ridotta presenza di biomarcatori di danno neuronale e infiammazione presenti nel siero e nel liquor riscontrati in corso di terapia (studio OBOE, Ocrelizumab Biomarker Outcome Evaluation) sembra confermare l'effetto di Ocrelizumab nel ridurre il danno assonale e l'infiammazione compartimentalizzata che caratterizza proprio le fasi progressive di malattia.

I dati di efficacia e di sicurezza a lungo termine dimostrano un profilo favorevole rischio-beneficio del farmaco.

Le reazioni avverse al farmaco segnalate con maggiore frequenza sono reazione all'infusione di grado lieve-moderato, per lo più consistenti in prurito, rush cutaneo, orticaria, eritema, vampate, ipotensione, piressia, affaticamento, cefalea, capogiri, più raramente dispnea o edema faringeo o laringeo.

Non risulta documentato un aumentato rischio infettivo rispetto a quanto osservato con i medicinali di confronto; solo nella SMPP la frequenza di infezioni gravi è risultata superiore con Ocrelizumab rispetto al placebo ma tutte le infezioni si sono risolte senza interrompere la somministrazione del farmaco.

Non sono documentati casi di PML (Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva).

Negli studi clinici è stato riferito un aumentato rischio di carcinoma mammario nelle persone trattate con Ocrelizumab rispetto ai gruppi di controllo, con un'incidenza che rientrava comunque nel range di riferimento della popolazione con SM.

I dati preclinici non rivelano particolari pericoli per l'uomo sulla base degli studi di fertilità maschile e femminile condotti nei primati.

I dati relativi all'uso in donne in gravidanza sono ancora limitati; in neonati da madri esposte ad anticorpi anti-CD20 durante la gravidanza sono state riferite deplezioni transitorie delle cellule B periferiche e linfocitopenia.

Gli studi sugli animali (tossicità embrio-fetale) non indicano effetti teratogeni.

Al momento non è noto se i metaboliti di Ocrelizumab siano escreti nel latte materno; i dati farmacodinamici/tossicologici sugli animali hanno mostrato che l'escrezione nel latte materno non può essere completamente esclusa pertanto si sconsiglia l'allattamento al seno in corso di terapia.

Reduced Rate of Brain Atrophy in Patients With PPMS Receiving Ocrelizumab Earlier and Continuously Versus Those Initiati
Ocrelizumab Later: Results of ORATORIO 5-Year Follow-Up
Arnold *et al.* Poster number 2-042: Tuesday 7 May, 5:30–6:30pm

Reduced Rate of Brain Atrophy in Patients With PPMS Receiving Ocrelizumab Earlier and Continuously Versus Those Initiati
Ocrelizumab Later: Results of ORATORIO 5-Year Follow-Up
Arnold *et al.* Poster number 2-042: Tuesday 7 May, 5:30–6:30pm

Negli ultimi anni l'uso di terapie anti-CD20, a differenza di tutti i farmaci utilizzati fino oggi nel trattamento della SM, ha dimostrato oltre che una significativa riduzione del rischio di riacutizzazione della malattia (Relapse Rate) per lo più correlato alla comparsa di nuove lesioni attive alla RM anche un significativo effetto nel rallentare la progressione clinica almeno in apparenza radiologicamente silente.
L'Ocrelizumab, anticorpo monoclonale (mAb) umanizzato, ricombinante con azione selettiva sulle cellule CD20+, è stata la prima terapia approvata per il trattamento delle forme di malattia con decorso primariamente progressivo in quanto efficace nel ridurre significativamente il rischio di progressione della disabilità (ORATORIO).
Nello studio ORATORIO Ocrelizumab ha dimostrato di ridurre significativamente il rischio di progressione della disabilità confermata (CDP) a 12 settimane (end point primario) e a 24 settimane (end point secondario rispetto al placebo (fig. 3)

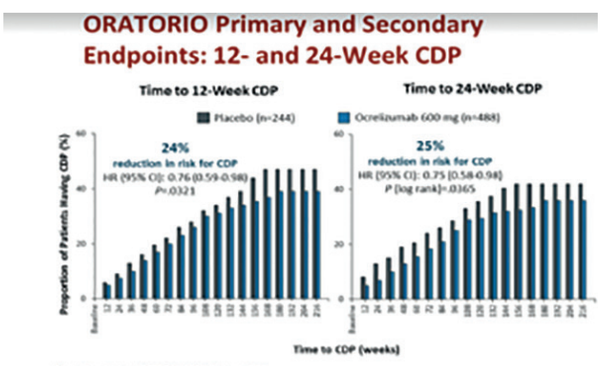


Fig.3

Il trattamento ha dimostrato superiorità rispetto al placebo anche in altre misurazioni importanti della progressione di malattia in pazienti con SMPP, inclusi il 25-foot walk test (riduzione relativa del 29% del tempo necessario per compiere 25 passi), il volume delle lesioni cerebrali croniche (riduzione del 3,4 % nel volume totale delle lesioni cerebrali T2 iperintense rispetto all'aumento del 7.4% nei pazienti trattati con placebo nelle 120 settimane) e la perdita del volume cerebrale (riduzione relativa del 17.5% del tasso di riduzione complessiva di volume cerebrale rispetto a placebo dalla settimana 24 alla settimana 120)
La ridotta presenza di biomarcatori di danno neuronale e infiammazione presenti nel siero e nel liquor riscontrati in corso di terapia (studio OBOE, Ocrelizumab Biomarker Outcome Evaluation) sembra confermare l'effetto di Ocrelizumab nel ridurre il danno assonale e l'infiammazione compartimentalizzata che caratterizza proprio le forme progressive di malattia.

La Sclerosi Multipla Primaria progressiva: ruolo dell'Ocrelizumab

Dott. Paolo Bellantonio - Neuromed (Istituto Neurologico Mediterraneo) Pozzilli (IS)

La sclerosi multipla (SM) è una complessa malattia infiammatoria cronica del sistema nervoso centrale (SNC) che colpisce prevalentemente la sostanza bianca, ma può coinvolgere anche la sostanza grigia, come dimostrato ampiamente da studi istopatologici.
La causa della SM è sconosciuta seppure sia più concreta l'idea di un "concorso" di cause, essendo l'eziologia di tipo multifattoriale: fattori genetici, probabili agenti infettivi, fattori ambientali e abitudini di vita.
Le forme di sclerosi multipla sono la remittente-recidivante, la secondaria progressiva, la primaria progressiva e la non ancora ben definita forma benigna.
Gli ultimi criteri diagnostici di Mac Donald revisionati nel 2017 inoltre prevedono nel caso di forme progressive, la possibilità di presenza o meno di episodi recidivanti.

Sclerosi multipla primariamente progressiva (SM-PP)
Caratterizzata da un peggioramento delle funzioni neurologiche fin dalla comparsa dei primi sintomi, in assenza di vere e proprie ricadute o remissioni (Fig. 1).
Queste forme possono essere distinte in forme attive (con occasionali ricadute e/o evidenza di attività di malattia alla risonanza) o non attive, progressive (evidenza oggettiva di peggioramento nel tempo della malattia, con o senza ricaduta o segni di attività di malattia alla risonanza) o non progressive.
Circa il 15% delle persone con Sclerosi Multipla ha una forma di tipo primariamente progressiva.

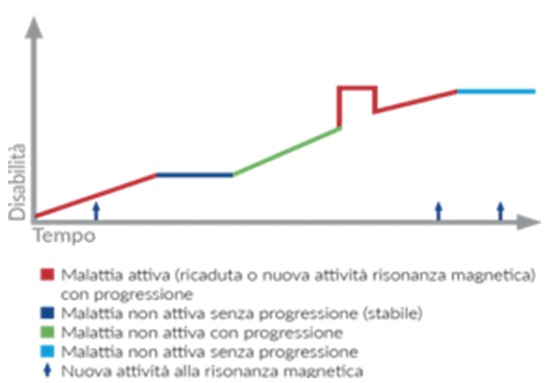


Fig.1

Trattasi quindi di una severa patologia assonale/demielinizzante già dall'inizio con evidenza di:
Danno neuronale ora riconosciuto come una delle principali cause di disabilità permanente nelle persone con SM. La degenerazione neuronale inizia presto nella malattia (Fig. 2).
Il ruolo della demielinizzazione assonale è stato riconosciuto per molti anni come un segno distintivo importante e prominente della SM. Negli ultimi anni tuttavia gli studi hanno stabilito che la degenerazione assonale precoce è anche una caratteristica prominente della malattia e che correla con il persistente accumulo di deficit neurologico permanente nel tempo.

Negli ultimi anni inoltre è stato concretamente confermato il ruolo importante e iniziale dei linfociti B (che andrebbero a influenzare l'azione dei linfociti T) in particolare nelle forme di tipo progressivo (Fig. 3).
Queste evidenze hanno poi portato allo sviluppo di importanti farmaci più selettivi che hanno come bersaglio i linfociti B.

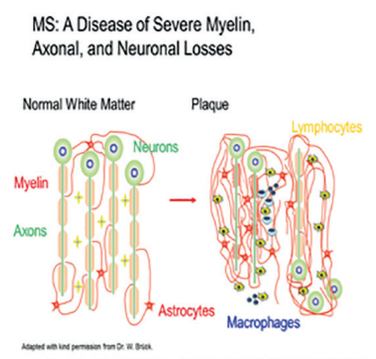


Fig.2

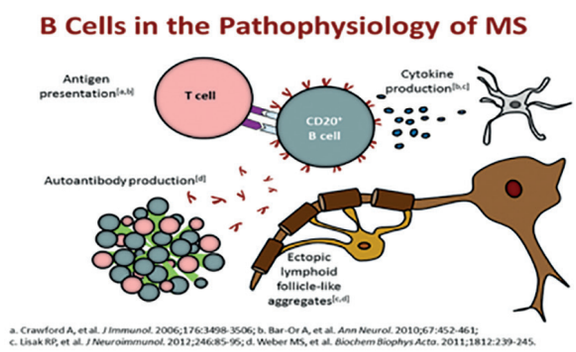
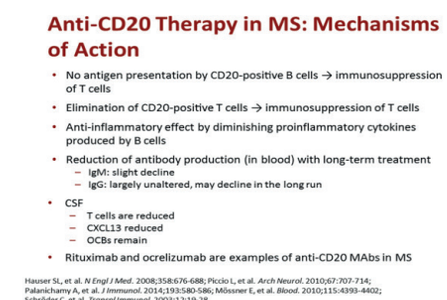


Fig.3

Importanti farmaci più selettivi che hanno come bersaglio i Linfociti B.

L'Ocrelizumab è appunto la recente espressione di tale ricerca, agendo bloccando i recettori dei CD20 che hanno un ruolo chiave sulla azione dei linfociti B e di riflesso poi sui linfociti T (Fig. 7).



Sia i lavori registrativi che quelli successivi di estensione hanno confermato l'intuizione iniziale di beneficio sulla progressione di malattia (Fig. 4).

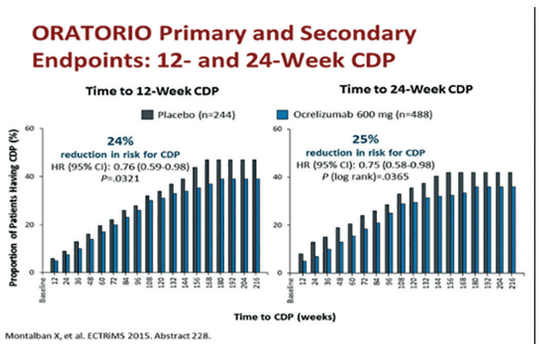


Fig.4

I dati di safeti di recentissima pubblicazione (Congresso AAN 2019) confermano inoltre un profilo di sicurezza favorevole del farmaco supportando un possibile utilizzo sempre più precoce (Fig. 5,6).



Fig.5

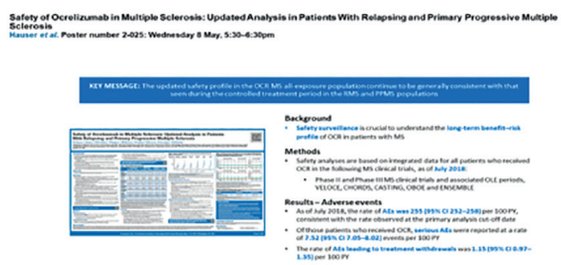


Fig.6

Quindi una tappa importante anche nella terapia della Sclerosi Multipla Primaria progressiva, finora praticamente orfana di DMT validi, che oltre a confermare il ruolo patogenetico di rilievo dei linfociti B e la disponibilità di un trattamento nell'armamentario terapeutico.

Bibliografia

1. DiLillo DJ, et al. J Immunol 2008;180:361–371.
2. Klein C, et al. MAbs 2013;5:22–33.
3. Hauser SL, et al. N Engl J Med 2017;376:221–234.

In Italia oltre **122.000** *persone con sclerosi multipla,*
più di **1 milione** *con morbo di Alzheimer.*
120 anni *di coraggio nella ricerca.*

Per noi la storia delle neuroscienze non è questione di numeri, ma di persone.



Perché sappiamo che dietro ogni numero c'è una storia. La nostra, lunga 120 anni, contribuisce al progresso della scienza per diagnosticare, prevenire e trattare numerose patologie. Ogni giorno ci impegniamo per fare la differenza nella vita delle persone con malattie neurologiche, particolarmente quelle infiammatorie, degenerative, neuromuscolari e del neurosviluppo: dalla sclerosi multipla alle malattie di Alzheimer, di Parkinson e di Huntington, dall'atrofia muscolare spinale alla distrofia muscolare di Duchenne e all'autismo. Per noi regalare una nuova pagina alla storia di ogni persona è importante.

120 ANNI Roche Italia | A fianco degli italiani. Da 120 anni.

Roche

www.valutareinsanita.it