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 dicembre 2020

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 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. 2 lezioni testuali

04 Ocrevus shorter infusion

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

06 Ocrelizumab: efficacia e sicurezza a lungo termine

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

Ocrevus shorter infusion

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

La Sclerosi Multipla è una patologia neurologica infiammatoria-degenerativa caratterizzata da una evoluzione clinica poco prevedibile.
Esordisce in età prevalentemente giovanile con un picco intorno ai 30 anni, quindi con un lungo decorso ad andamento variabile prevalentemente remittente con massiva possibilità di trasformazione in forma secondaria progressiva; tuttavia una bassa percentuale ha un decorso primariamente progressivo.
Il sesso più frequentemente interessato è quello femminile infatti in alcune casistiche il rapporto maschio/femmina è 1:3. Da valutare anche l'importanza del fattore genetico da intendersi come predisposizione ad ammalare piuttosto che ereditarietà della malattia.
La Sclerosi Multipla è presente in maniera diversa nel mondo essendo infatti più concentrata nelle zone nordiche del pianeta rispetto alle regioni equatoriali, ipotizzandosi in tal senso un possibile ruolo ambientale nello sviluppo della stessa. Quindi sicuramente fattori che determinano l'inizio della malattia possono essere la genetica e fattori ambientali di cui in particolare il fumo di sigarette e il ruolo dell'ipovitaminosi D. (**Fig.1**)

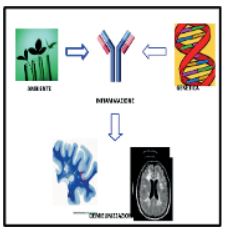


Fig.1

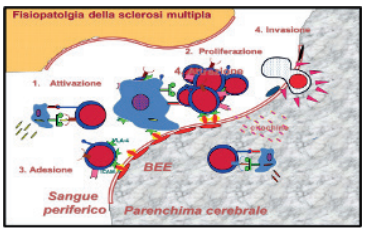


Fig.2

Purtroppo non conosciamo ancora la reale etiologia della malattia seppure se ne conosca sempre meglio la patogenesi (Fig.2). Il processo sottostante il danno si riferisce all'attivazione periferica dei linfociti B e T e al successivo passaggio intracerebrale degli stessi con formazione delle placche infiammatorie e repetitio dell'intero meccanismo. Queste conoscenze ci hanno dato la possibilità di sviluppare farmaci sempre più precisi rispetto all'obiettivo di impedire al linfocita di replicare (repetitio) il meccanismo infiammatorio. (Fig.2)

Inizialmente si attribuiva esclusivamente al linfocita T il ruolo chiave nello sviluppo della patologia a seguito del suo passaggio attraverso la barriera emato-encefalica e l'induzione della cascata infiammatoria che porterà poi alla formazione della cosiddetta placca, come ben si vede nelle immagini di risonanza magnetica.
Un ruolo determinante in tale patogenesi, sia in forma diretta che indiretta, è quello dei Linfociti B confermato da una notevole quantità di dati.

Negli ultimi anni quindi come diretta conseguenza delle ipotesi patogenetiche appena descritte, c'è stato lo sviluppo di farmaci che agiscono in maniera selettiva sui linfociti T o B o su entrambi.
Uno di questi - tra l'altro il primo autorizzato nelle forme di Sclerosi Multipla di tipo primaria progressiva - è l'Ocrelizumab.

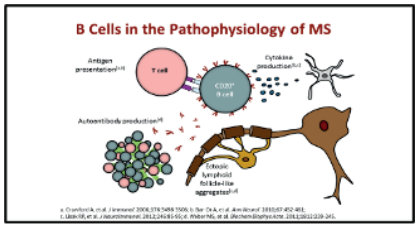


Fig.3

Tale farmaco agisce bloccando un sito recettoriale (il CD20) situato sui linfociti B con la conseguente azione di inibire in maniera selettiva l'azione del linfocita B e rimodulare in maniera indiretta quella dei linfociti T.
L'efficacia di Ocrelizumab, è confermata dai recenti dati emersi dall'osservazione a lungo termine oltre ai lavori registrativi e ai dati di real life. (Fig.4)
Altro punto di forza di Ocrelizumab è la frequenza di somministrazione semestrale da 600mg tramite infusione endovenosa.



Fig.4

Per quanto riguarda la durata di infusione, abbiamo ad oggi due regimi: quello classico da 3,5 ore e quello recentemente approvato di 2 ore; infatti, la recente pubblicazione dello studio Ensemble Plus (Hartung HP, et a. 2020) ha mostrato una sovrapposizione di eventi avversi correlati all'infusione tra i due regimi .

L'end point primario dello studio era quello di valutare la proporzione di pazienti che presentavano reazioni avverse durante l'infusione e dopo 24 ore, sia nella durata standard (3,5 ore) che nella in quella accelerata (2 ore).

Lo studio ha arruolato 745 pazienti, randomizzati 1:1 per durata convenzionale o più corta; dopo la prima randomizzazione il 26,5% nel gruppo convenzionale e il 28,8% nel gruppo a durata ridotta, manifestava reazioni avverse seppure lievi-moderate come entità e che nel 99% dei casi si risolvevano autonomamente. (Fig.6).

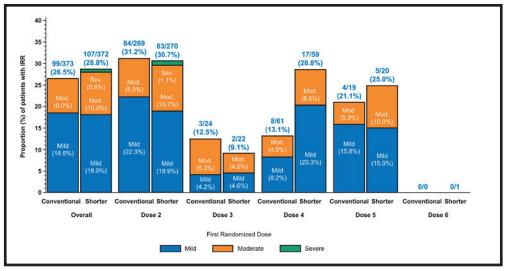


Fig.6

Lo studio conclude dunque che anche l'infusione di breve durata era molto ben tollerata rispetto alla velocità standard con indubbi vantaggi sia per il paziente (che riduce il tempo di infusione), sia per il carico di lavoro del Centro infusionale che avrà dunque maggiore elasticità nel poter programmare più infusioni giornaliere.

Questo lavoro può essere considerato significativo per la gestione infusionale del farmaco essendo tale metodica entrata immediatamente nella pratica clinica a seguito dell'aggiornamento della scheda tecnica.

In conclusione l'osservazione è quella di avere disponibile un farmaco efficace sia nelle forme remittenti-recidivanti che primarie progressive di Sclerosi Multipla, con buona aderenza, bassa frequenza di infusioni e reazioni avverse reversibili e di lieve entità a cui si aggiunge anche l'ulteriore vantaggio del ridotto tempo di infusione.

Ocrelizumab: efficacia e sicurezza a lungo termine

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

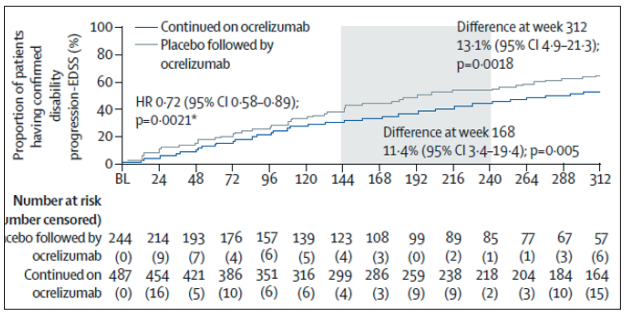
Ocrelizumab è ad oggi l'unico farmaco approvato per il trattamento di pazienti adulti affetti da forme Recidivanti di Sclerosi Multipla (SMR) o da Sclerosi Multipla Primariamente Progressiva (SMPP) con evidenza di attività di malattia definita in base a caratteristiche cliniche o radiologiche.
Si tratta di un anticorpo monoclonale umanizzato con un'azione selettiva sulle cellule B CD20+, considerate tra le principali responsabili del danno a carico del sistema nervoso centrale che caratterizza questa patologia fin dalle fasi iniziali.
Due studi di fase III su forme recidivanti di SM (OPERA I e OPERA II) hanno dimostrato che nell'arco del periodo di trattamento controllato di due anni verso un comparatore attivo (IFN beta 1a ad alte dosi), Ocrelizumab è in grado di determinare:

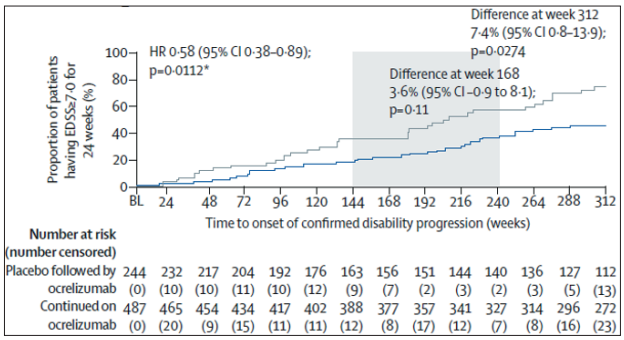
- *una riduzione del tasso di recidiva annualizzato (ARR) pari al 46% e al 47%*
- *una riduzione del rischio di progressione della disabilità confermata (CDP) sostenuta per 12 settimane pari al 40%*
- *una riduzione relativa del numero totale di lesioni T1 captanti gadolinio pari al 94% e al 95%*
- *una riduzione relativa del numero totale di lesioni in T2 nuove e/o in espansione pari al 77% e all'83%*
- *un aumento relativo della percentuale di pazienti con nessuna evidenza di attività di malattia (NEDA) pari al 64% e all'89%.*

Nello studio di fase III sulla SMPP (ORATORIO) Ocrelizumab è stato il primo e unico trattamento a dimostrare:

- *una riduzione relativa del rischio di progressione della disabilità confermata (CDP) sostenuta per almeno 12 settimane pari al 24% e al 25% rispettivamente a tre e a sei mesi*
- *una riduzione del tasso di progressione della compromissione della deambulazione pari al 29.4% nell'arco di 120 settimane*
- *una riduzione del volume delle lesioni cerebrali iperintense in T2 pari al 3.4% contro un aumento volumetrico del 7.4% osservato nei pazienti trattati con placebo nell'arco di 120 settimane.*

Ad oggi oltre 180.000 persone nel mondo sono trattate con Ocrelizumab e i dati provenienti da nuove analisi di studi di fase III e dalle estensioni in aperto presentate in occasione del 72° convegno annuale dell'American Academy of Neurology (AAN) hanno apportato ulteriori evidenze sul rapporto rischio/beneficio di Ocrelizumab nel trattamento dei pazienti con SM.
E' emerso infatti che nell'arco di sei anni e mezzo, il trattamento precoce con Ocrelizumab riduce del 49% il rischio di disabilità di grado moderato/severo, inteso come rischio di dover ricorrere a un ausilio per la deambulazione nei pazienti recidivanti-remittenti, rispetto a coloro che hanno iniziato ad utilizzarlo dopo due anni di trattamento con IFN beta 1a - il rischio è stato valutato in base al tempo intercorso fino al raggiungimento di un punteggio uguale o superiore a 6 sulla Scala EDSS, mantenutosi almeno per 48 settimane.

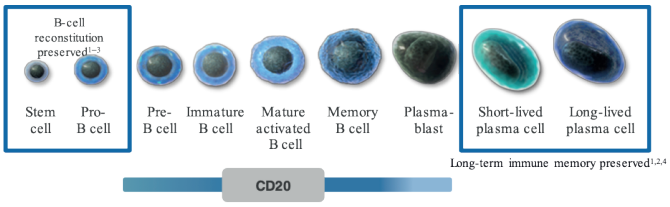




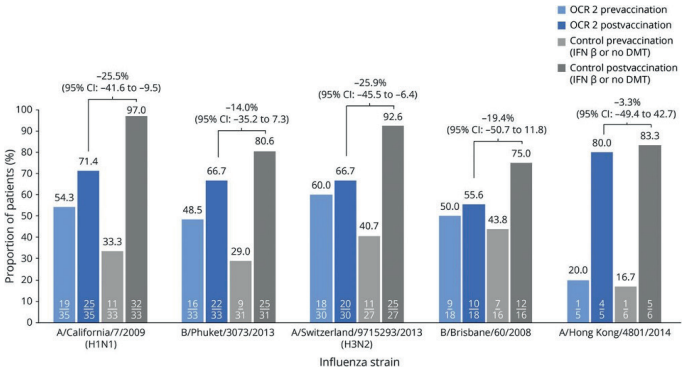
Un'ulteriore analisi che ha preso in considerazione anche i risultati dello studio ORATORIO, ha evidenziato nei pazienti trattati con Ocrelizumab un rallentamento progressivo dell'atrofia del talamo, struttura cerebrale che svolge un ruolo fondamentale su funzioni motorie, cognitive e sensitive: la riduzione del volume talamico risulta significativamente inferiore nei pazienti con SM RR e PSM in corso di trattamento con Ocrelizumab rispetto ai pazienti trattati con IFN beta 1a o placebo.
L'atrofia del talamo potrebbe dunque costituire un'utile marcatore di progressione di malattia e pertanto, in corso di trattamento, un parametro di efficacia della terapia nel rallentare la riduzione del volume cerebrale evidente nei pazienti con SM fin dalle fasi iniziali di malattia.
Anche i dati di sicurezza a lungo termine, aggiornati con quelli provenienti dall'intera popolazione della sperimentazione clinica e dall'utilizzo post-marketing, confermano un profilo rischio/beneficio costante e favorevole senza alcuna nuova evidenza rispetto a quanto visto nel periodo di sviluppo della molecola.

L'incidenza di neoplasie osservata nei pazienti trattati con Ocrelizumab non si discosta da quella attesa nella popolazione SM; nei pazienti con rischio noto per neoplasie e in pazienti in monitoraggio per rischio di recidiva oncologica il rapporto rischio/beneficio va valutato caso per caso.
Gli effetti indesiderati più comuni restano le reazioni all'infusione e le infezioni urinarie e delle alte vie respiratorie, per lo più di intensità lieve/moderata; il tasso di infezioni gravi nei pazienti trattati con Ocrelizumab rimane all'interno dell'intervallo riportato per i pazienti con SM nella real life.
Nei sei anni e mezzo di trattamento con Ocrelizumab è stata

osservata una riduzione del livello di Immunoglobuline sieriche (Ig); i livelli delle IgM scendono oltre i limiti inferiori nel 30.3% dei pazienti che avevano fatto il trattamento con Ocrelizumab mentre le IgG nel 7,3% dei soggetti.
Sebbene fosse precedentemente riportata una possibile associazione tra riduzione dei livelli di Ig sieriche e infezioni serie, il dato non risulta ad oggi confermato vista la persistente bassa e similare incidenza nei pazienti con più bassi livelli di IgG in corso di terapia con Ocrelizumab rispetto ai pazienti tratta ti con IFN e placebo nei sei anni e mezzo di osservazione.
Ocrelizumab ha un'elevata selettività d'azione sulle cellule B esprimenti l'antigene di superficie CD20, presente solo sulle cellule pre-B, sulle cellule B mature e sulle cellule B della memoria ma non espresso sulle cellule staminali linfoidi e sulle plasmacellule, consente infatti di preservare alcune importanti funzioni della risposta immunitaria quale appunto la risposta umorale specifica nei confronti di antigeni virali e la capacità di produrre anticorpi, come dimostrato nel corso dei trial.



Un ulteriore studio multicentrico in aperto di fase III b (VELOCE) ha valutato l'efficacia dei vaccini nei pazienti trattati con Ocrelizumab: la risposta ai vaccini è risultata attenuata nei pazienti trattati con Ocrelizumab ma l'incremento dei titoli anticorpali e la sieroprotezione in seguito a vaccinazione restano comunque conservati.



Le linee guida raccomandano di effettuare tutte le vaccinazioni prescritte prima di iniziare la terapia con Ocrelizumab al fine di ottimizzare l'efficacia del vaccino stesso ma non è controindicata la vaccinazione anti-influenzale stagionale dalla quale ci si attende una risposta umorale protettiva anche se probabilmente lievemente attenuata.

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