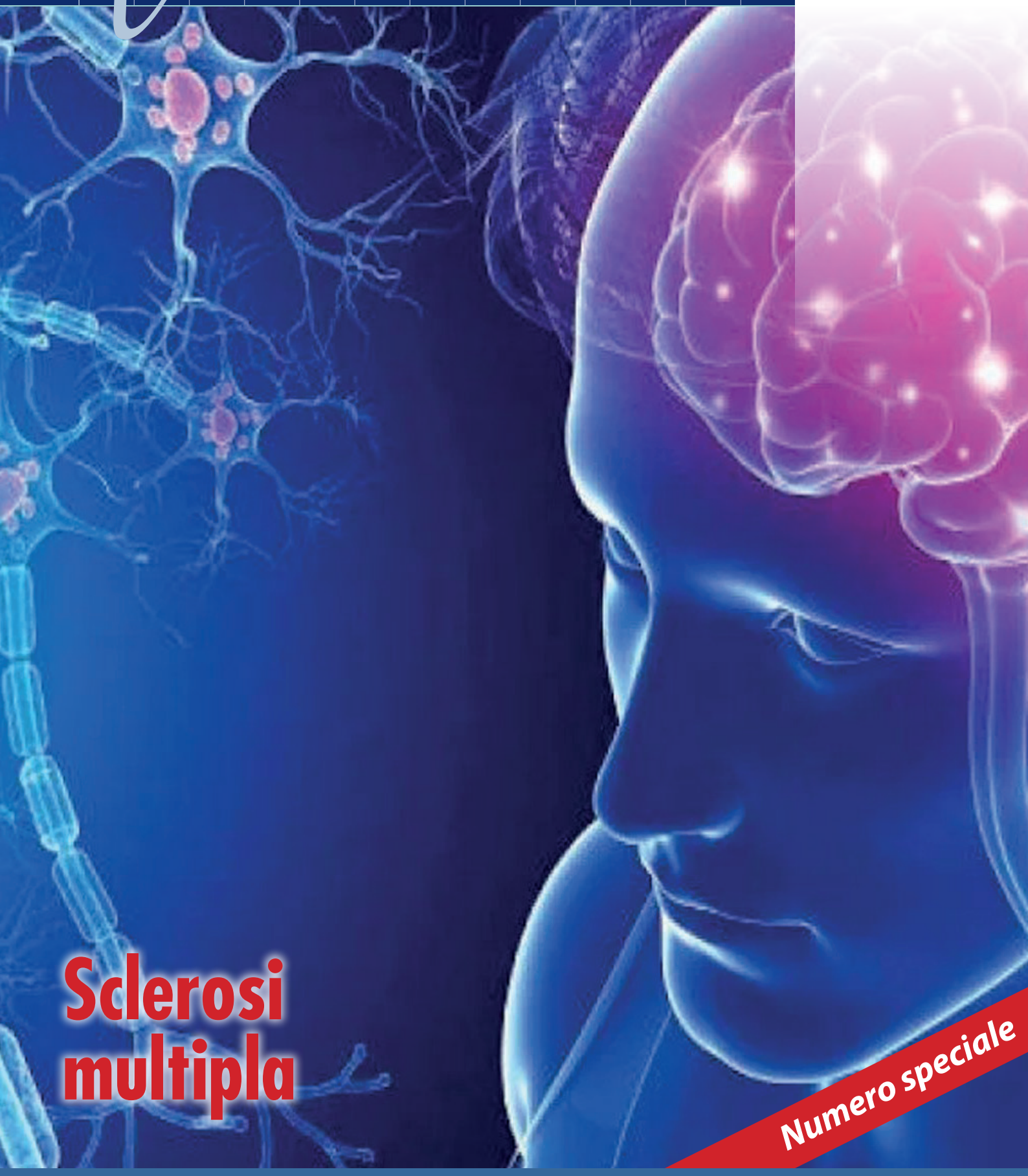
Valutare in Sanità
Una voce al servizio della Salute

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 2021

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. 2 lezioni testuali

04 **Progressione silente indipendente da attività clinica in pazienti con tipica sclerosi Multipla remittente-recidivante.**

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

06 **Ocrelizumab: efficacia a lungo termine nelle forme recidivanti e nelle forme progressive di Sclerosi Multipla**

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

Progressione silente indipendente da attività clinica in pazienti con tipica sclerosi Multipla remittente-recidivante.

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

La Sclerosi Multipla per molti versi è una patologia ancora non ben nota.
Da anni l'epidemiologia ci ha aiutato a capire il ruolo dei fattori ambientali nella predisposizione e sviluppo della malattia tale da giustificare prevalenza ed incidenza differenti per area geografica e sesso,seppure non minoritario sia il ruolo dei fattori genetici.
Sicuramente non conosciamo l'eziologia della SM,il primum movens che fa innescare la cascata patogenetica responsabile della formazione della placca demielinizzante.
Tuttavia oggigiorno conosciamo la storia naturale e i criteri diagnostici delle diverse forme cliniche di Sclerosi Multipla e ciò sicuramente ha consentito di migliorare e modificare l'approccio farmacologico alla malattia.
Disponiamo di una serie di farmaci che si stanno arricchendo sempre di più per numero e qualità/efficacia e che rispetto a 20 anni fa ci permettono di essere moderatamente ottimisti.
Uno dei postulati della Sclerosi Multipla era la dicotomia tra forme recidivanti prevalentemente infiammatorie acute/subacute, forme secondariamente progressive e forme primariamente progressive, con la consapevolezza che nelle forme recidivanti in genere il recupero clinico degli episodi fosse completo e senza evidenza di accumulo di disabilità almeno nelle fasi iniziali della malattia.
Inoltre sappiamo bene di avere molte armi terapeutiche per le forme recidivanti/remittenti (anche molto efficaci) rispetto a quanto occorre per le forme progressive siano esse primarie o secondarie e ciò conferma la necessità di fare precocemente e correttamente diagnosi per poter avviare il trattamento più adeguato e nei giusti tempi, vedi la possibilità di ricorrere anche per le forme progressive a farmaci quali Ocrelizumab e Siponimod.

Un tema molto interessante è rappresentato dalla possibilità che anche nelle forme di Sclerosi Multipla evidentemente di tipo remittente-recidivante possa essere presente una silente e misconosciuta progressione della disabilità.

Spunto di queste considerazioni è questo lavoro di Kappos e coll. ,molto recente del 2020 che analizza la possibilità appunto di progressione indipendente dall'attività di recidiva in pazienti con tipica sclerosi multipla recidivante:(Fig 1)

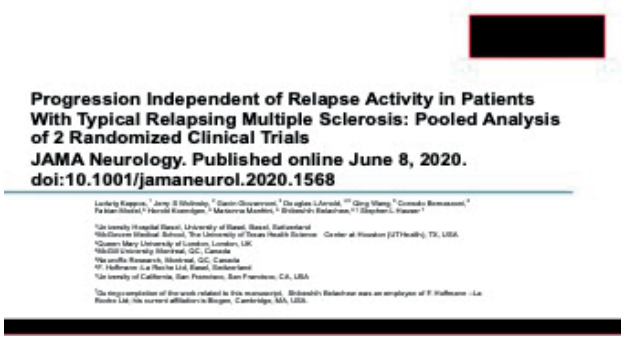
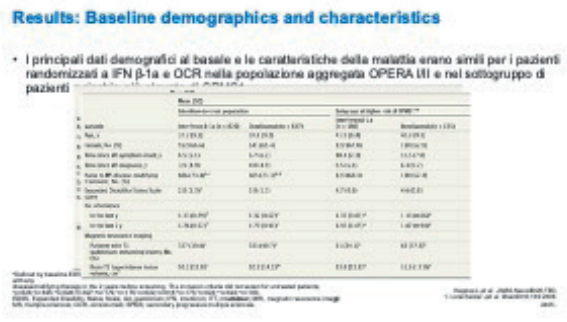

Progression Independent of Relapse Activity in Patients With Typical Relapsing Multiple Sclerosis: Pooled Analysis of 2 Randomized Clinical Trials
JAMA Neurology. Published online June 8, 2020.
doi:10.1001/jamaneurol.2020.1568

Fig. 1

Una dichiarazione di consenso ha suggerito di utilizzare il "peggioramento" della disabilità per descrivere un aumento graduale della disabilità nei pazienti con RRMS, riservando la "progressione" della disabilità ai pazienti tali per cui l'accumulo di disabilità si verifica più continuamente e indipendentemente dall'attività di recidiva. Un recente studio che utilizza un riferimento EDSS itinerante per catturare in modo più sensibile eventi progressivi e potenzialmente accertare la loro indipendenza dal verificarsi di recidive, ha identificato un numero significativo di eventi EDSS confermati di PIRA(progressione costante, indipendente dalle recidive), suggerendo che questi possono costituire un importante fattore di accumulo di disabilità nei pazienti con RRMS.
La valutazione del CDA composito che cattura la funzione complessiva (EDSS), degli arti superiori (9HPT) e inferiori (T25FW) caratterizza meglio gli aspetti della progressione della malattia potenzialmente mancanti con il solo EDSS, portando a una migliore sensibilità per la progressione.
Il peggioramento della disabilità dovuto al recupero incompleto a seguito di recidiva era precedentemente definito come l'inizio di un peggioramento confermato di ≥1,0 punti nel punteggio EDSS entro 180 giorni da una recidiva.

In questo studio è stato incluso un totale di 1656 su 2906 pazienti eleggibili. I pazienti nel sottogruppo a rischio più elevato di SPMS erano più anziani, avevano una durata della malattia più lunga, un EDSS più elevato e un volume totale di lesioni iperintense T2 cerebrali più elevato rispetto alla popolazione ITT, ma un tasso simile di recidive recenti e aumento del Gd in T1.


Results: Baseline demographics and characteristics

- I principali dati demografici al basale e le caratteristiche della malattia erano simili per i pazienti randomizzati a IFN β-1a e OCR nella popolazione aggregata OPERA I/II e nel sottogruppo di pazienti

Fig. 12

I risultati mostrano che la maggior parte dell'accumulo complessivo di disabilità nella RRMS è dovuto a un decorso progressivo della malattia sottostante, indipendente dall'attività di recidiva, sfidando l'attuale distinzione fenotipica delle forme recidivanti e progressive di SM.
Questa osservazione fornisce la controparte clinica all'accumulo di prove da studi neuropatologici, di imaging e di biomarcatori che hanno anche suggerito un processo distruttivo più continuo in tutte le fasi clinicamente definite della SM.



Fig. 13

Ocrelizumab è risultato superiore all'IFN β-1a nel prevenire l'accumulo di disabilità confermata, indipendentemente dalla sua relazione con le recidive. (Fig 13)

L'impatto di ocrelizumab sull'accumulo di disabilità è stato evidente anche nel sottogruppo di pazienti definito da un rischio più elevato di SPMS.(Fig.14).

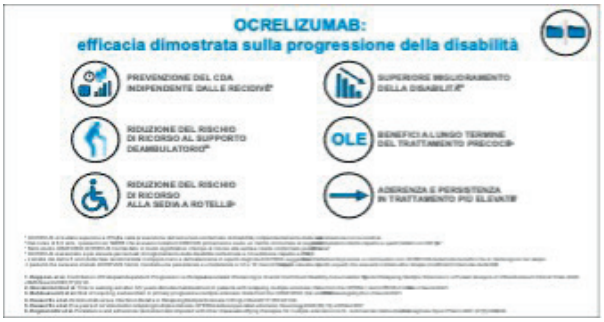


Fig. 14

I criteri di valutazione più sensibili e completi applicati in questo studio, insieme alla soppressione dell'attività di recidiva ottenuta sia dai trattamenti con IFN β-1a che con ocrelizumab, hanno scoperto questa progressione continua in una fase della malattia che di solito è dominata da recidive.
Questo studio fornisce la prova che, in una tipica popolazione con SM recidivante, la maggior parte (80-90%) dell'accumulo complessivo di disabilità si è verificata indipendentemente dalle recidive.
Questa osservazione di due studi prospettici di Fase 3 sfida l'attuale paradigma di una dicotomia tra decorso recidivante e progressivo della malattia, insieme ai risultati ottenuti in precedenza in contesti osservazionali, sostenendo fortemente che la SM può essere un singolo continuum di malattia con un decorso progressivo della malattia sottostante e un accumulo sovrapposto altamente variabile di disabilità derivante da recidive con recupero incompleto .Attualmente, l'individuazione e la diagnosi di un decorso progressivo della malattia nei pazienti con SM recidivante è grossolanamente soggettiva, basata esclusivamente sul giudizio clinico e senza una metrica clinica di consenso per la sua "insorgenza.

Il PIRA composito potrebbe servire come criterio per contrassegnare l'"inizio" della fase progressiva nei pazienti con RRMS, tuttavia, un decorso progressivo della SM non clinicamente evidente può essere presente nei pazienti con RRMS e rimanere inosservato a causa della mancanza di granularità delle nostre misure cliniche ma anche, e forse più importante, a causa degli effetti di compensazione e riorganizzazione all'interno del sistema nervoso centrale.

Bibliografia

Kappos L, et al. JAMA Neurol 2020;TBC
1. Lublin FD, et al. Neurology 2014;83:278–286;
2. Kappos L, et al. Mult Scler 2018;24:963–973;
3. UCSF MS-EPIC Team, et al. Ann Neurol 2019;85:653–666;
4. Lublin F, et al. Lancet 2016;387:1075–1084;
5. Zhang J, et al. Mult Scler 2014;20:1494–1501;
6. Cadavid D, et al. Mult Scler 2017;23:94–105;
7. Chan A, et al. Mult Scler J 2014;20:67–284 [Abstract P096]

Ocrelizumab: efficacia a lungo termine nelle forme recidivanti e nelle forme progressive di Sclerosi Multipla

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

Ocrelizumab è in anticorpo monoclonale umanizzato con un'azione selettiva sui linfociti B CD20+, considerati tra i principali responsabili del danno infiammatorio cronico e della progressione irreversibile che caratterizzano la Sclerosi Multipla (SM) fin dalle fasi iniziali di malattia.

Il farmaco è approvato per il trattamento della Sclerosi Multipla nelle forme recidivanti e nelle forme primariamente progressive sulla base di dati ricavati da tre studi di fase III (programma sperimentale ORCHESTRA condotto su 2388 pazienti) che hanno soddisfatto l'endpoint primario e quasi tutti i principali endpoint secondari.

Nei due studi gemelli di fase III su forme recidivanti di SM (OPERA I e OPERA II) ocrelizumab ha dimostrato un'efficacia superiore rispetto a Interferone beta 1a ad alto dosaggio con l'80% dei pazienti libero da recidive e con una progressione di malattia significativamente ridotta nell'arco di un periodo di trattamento controllato pari a due anni.

Ocrelizumab ha inoltre determinato un aumento significativo della probabilità di raggiungere lo status di NEDA (No Evidence of Disease Activity), condizione nella quale i pazienti non mostrano alcuna evidenza di attività/progressione di malattia in termini di nuove lesioni cerebrali, recidive e peggioramento della disabilità, pari al 64% nello studio Opera I e all'89% nello studio Opera II rispettivamente.

Lo studio separato di fase III sulla SMPP (ORATORIO) ha ulteriormente avvalorato l'effetto di ocrelizumab nel rallentare la progressione di disabilità e di ridurre i segni radiologici di attività di malattia in un follow up mediano di tre anni.
Le probabilità dei pazienti trattati con ocrelizumab di manifestare progressione della disabilità confermata a tre e a sei mesi si sono rivelate inferiori rispettivamente del 24% e del 25% rispetto al gruppo di controllo.

Sono stati recentemente pubblicati nuovi dati di efficacia a lungo termine emersi da analisi post-hoc condotte dopo 6 anni di estensione in aperto (OLE, open-label extension) degli studi di fase III OPERA I, OPERA II e ORATORIO (Fig. 1, 2) che sono risultati coerenti con il profilo rischio-beneficio favorevole di ocrelizumab sia per la sclerosi multipla recidivante che per la forma progressiva.

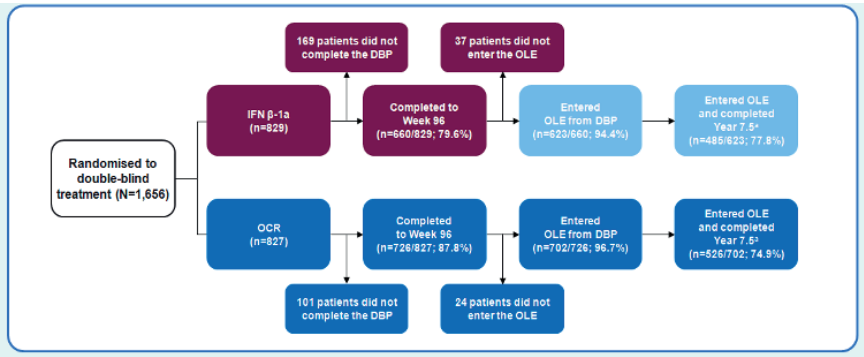


Fig.1 OLE – OPERA I e II

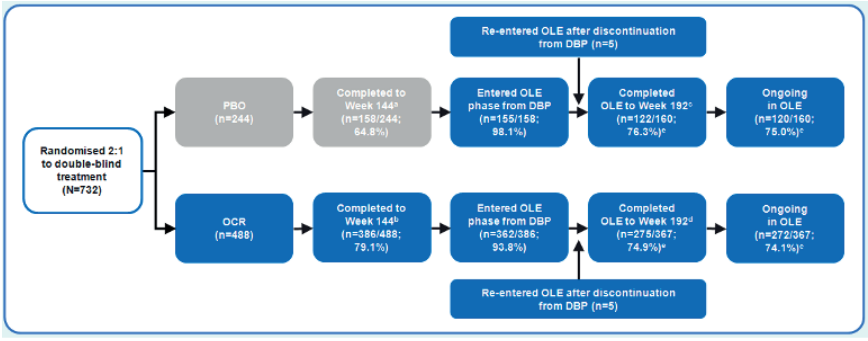


Fig.2 OLE - ORATORIO

L'efficacia di ocrelizumab è stata confermata nella SMR in base a diversi parametri relativi all'attività di malattia sottostante e alla progressione della disabilità.

Nei pazienti che all'inizio del periodo OLE sono passati dal trattamento con Interferone beta 1a a ocrelizumab (IFN-OCR switchers) il tasso annualizzato di recidive (AAR, annual relapse rate) si è significativamete ridotto rispetto al periodo pre-switch e si è mantenuto basso nei pazienti che hanno continuato ocrelizumab (OCR-OCR continuers). (Fig. 3)

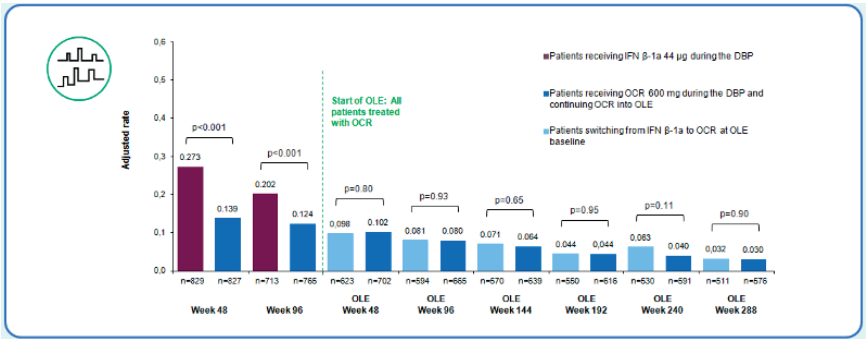


Fig.3 AAR nei pazienti OCR-OCR continuers e nei pazienti IFN-OCR switchers

I pazienti OCR-OCR continuers hanno inoltre mantenuto un basso numero di lesioni T1 captanti Gadolinio (T1 Gd+) e di lesioni T2 nuove e/o in espansione (T2 N/E) in tutto il periodo della fase OLE; nello stesso periodo nei pazienti IFN-OCR switchers è stata riscontrata una soppressione completa delle lesioni T1 Gd+, nonché una riduzione delle lesioni T2 N/E per scansione. (Fig. 4)

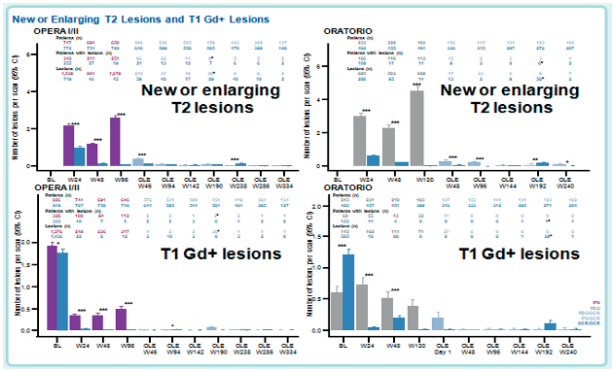


Fig.4 Attività radiologica di malattia (T1Gd+ e T2 N/E) significativamente ridotta nei pazienti in trattamento con ocrelizumab

I risultati dei periodi in doppio cieco degli studi di fase III OPERA I, OPERA II e ORATORIO hanno evidenziato che ocrelizumab rallenta la perdita di volume cerebrale nei pazienti con SMR e SMP dimostrando un'atrofia del talamo significativamente inferiore in confronto a quanto osservato rispettivamente con Interferone beta 1 a e il placebo (entrambi > 0.001).
L'estensione in aperto ha confermato che ocrelizumab riduce a lungo termine oltre che l'attività radiologica di malattia (T1 Gd+ e T2 N/E) anche la perdita di volume cerebrale globale e regionale sia nelle forme recidivanti che nelle forme progressive di SM.

Da una valutazione post hoc relativa all'estensione in aperto degli studi di fase III Opera sulla SMR è inoltre emerso che il trattamento precoce con ocrelizumab può posticipare il rischio di necessitare di un ausilio nella deambulazione rispetto ad uno switch terapeutico posticipato di due anni (INF-OCR switchers)
Il rischio è stato valutato in base al tempo intercorso fino al raggiungimento di un punteggio uguale o superiore a 6 sulla Expanded Disability Status Scale (EDSS), confermato per 24 e 48 settimane, ed è risultato significativamente più basso (rispettivamente del 34% e del 46%) nei pazienti in trattamento precoce con ocrelizumab rispetto ai pazienti IFN-OCR switchers . (Fig. 5)

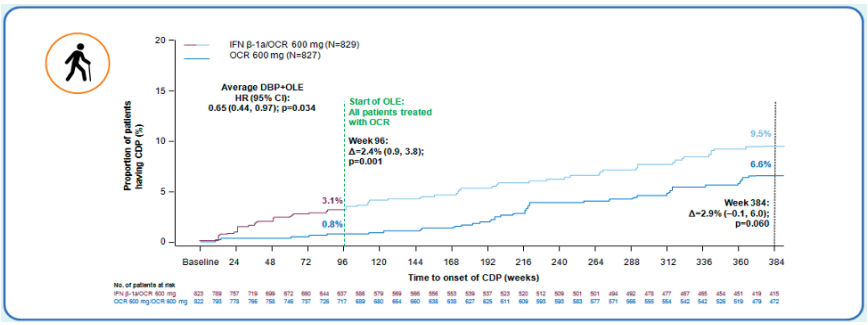


Fig.5 Rischio di necessità di ausilio (EDSS: 6) in OCR-OCR e in IFN-OCR switchers nel periodo DBP + OLE (7.5 anni)

Anche nei 6.5 anni di follow up della fase OLE dello studio ORATORIO, la proporzione di pazienti con progressione di disabilità è risultata più bassa nei pazienti con inizio precoce di trattamento rispetto ai pazienti che avevano iniziato la terapia dopo la fase di placebo: il dato è stato confermato dalla maggior parte delle misurazioni effettuate (EDSS, 9HPT, T25FW) e dal tempo impiegato per raggiungere la necessità di sedia a rotelle.

Le recenti acquisizioni su oltre 150.000 pazienti trattati in tutto il mondo, sia nell'ambito delle sperimentazioni cliniche (in doppio cieco e nell'estensione in aperto) sia nella real life, confermano che il trattamento con ocrelizumab riduce il rischio di progressione della malattia e della disabilità nella SMR e nella SMPP, e apportano nuove evidenze al profilo beneficio/rischio del farmaco, compreso l'impatto della SM nella vita quotidiana dei pazienti.

Bibliografia

1. Montalban X et Al. Ocrelizumab versus placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2017
2. Wolinsky J.S. et Al. Long-term follow-up from the ORATORIO trial of ocrelizumab for primary progressive multiple sclerosis: a post-hoc analysis from the ongoing open-label extension of the randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol.2020 Dec;19(12):998-1009
3. Hauser SL et Al. Safety of Ocrelizumab in Patients With Relapsing and Primary Progressive Multiple Sclerosis. Neurology.2021 Oct 19; 97 (16):e1546-e1559
4. Giovannoni G. et Al. Risk of requiring a walking aid after 6.5 years of ocrelizumab treatment in patients with relapsing multiple sclerosis: Data from OPERA I and OPERA II. Eur J Neurol. 2021 Mar 16
5. Rose D. R. and Choen A. Long-term ocrelizumab in progressive multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2020 Dec; 19(12):966-968.

Ammirando il suo coraggio esploriamo universi ancora ignoti.



È uno spazio emotivo vasto
e ancora da esaminare a fondo quello che affronta una persona
colpita da una patologia neurologica.
I sintomi si affacciano spesso all'improvviso,
richiedendo un pronto adattamento al nuovo corso di vita.
Noi di Roche riconosciamo tutto il valore di quel coraggio,
perché dona al nostro lavoro una determinazione unica.
Da decenni investiamo fortemente nella ricerca
per comprendere come la sclerosi multipla, i disturbi
dello spettro della neuromielite ottica,
il Parkinson o l'Alzheimer
intervengano a condizionare la quotidianità dei nostri pazienti.
Sviluppando nuovi trattamenti
che mirano a contrastare gli effetti invalidanti
di quelle patologie, e a offrire una migliore qualità di vita
alle persone che ne soffrono.
Perché sono le persone
a ispirare il nostro impegno quotidiano.
Ed è il battito che condividiamo a guidarci
verso nuovi orizzonti.

Roche

www.valutareinsanita.it