Valutare in Sanità
Una voce al servizio della Salute

RIVISTA
SCIENTIFICA

NUMERO SPECIALE



Sclerosi multipla

II edizione

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 2023

Numero realizzato con il supporto non condizionante di Roche.

Sommario



04 **Basso accumulo di disabilità dopo 4 anni di terapia con ocrelizumab nei pazienti con stadio iniziale di Sclerosi Multipla recidivante-remittente: Dati dello studio *ENSEMBLE* di fase IIIb**

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

07 **Impatto sui pazienti a 10 anni di trattamento con ocrelizumab nella Sclerosi Multipla: dati a lungo termine dalla Fase III OPERA agli studi ORATORIO**

Dott.ssa Roberta Fantozzi – IRCCS Neuromed (Istituto Neurologico Mediterraneo) – Pozzilli (IS) – Italy

Basso accumulo di disabilità dopo 4 anni di terapia con ocrelizumab nei pazienti con stadio iniziale di Sclerosi Multipla recidivante-remittente: Dati dello studio *ENSEMBLE* di fase IIIb

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

https://ter.li/wuna96

Low Disability Accumulation After 4-Year Ocrelizumab Therapy in Treatment-Naive Patients with Early-Stage Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Data from the Phase IIIb ENSEMBLE Study

F Patti,[1] R Bermel,[2] B Brochet,[3] T Berger,[4] WM Carroll,[5] MS Freedman,[6] T Holmøy,[7,8] R Karabudak,[9] J Killestein,[10] C Nos,[11] L Vanopdenbosch,[12] T Vollmer,[13] T Kuenzel,[14] K Kadner,[14] I Kulyk,[14] HP Hartung[15–17]

[1]Department of Medical and Surgical Sciences and Advanced Technologies, GF Ingrassia, Neuroscience Section and Multiple Sclerosis Centre, University of Catania PO Policlinico G Rodolico, Catania, Italy; [2]Mellen Center for MS, Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA; [3]Université de Bordeaux, Neurocentre Magendie INSERM, Bordeaux, France; [4]Department of Neurology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; [5]Department of Neurology, Sir Charles Gairdner Hospital, Perron Institute for Neurological and Translational Science, The University of Western Australia, Nedlands, WA, Australia; [6]University of Ottawa, Department of Medicine and the Ottawa Hospital Research Institute, Ottawa, ON, Canada; [7]Department of Neurology, Akershus University Hospital, Lørenskog, Norway; [8]Institute of Clinical Medicine, University of Oslo, Oslo, Norway; [9]Department of Neurology, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey; [10]Department of Neurology, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands; [11]Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya (Cemcat), Vall d'Hebron Hospital Universitari, Barcelona, Spain; [12]Department of Neurology, AZ Sint-Jan Brugge-Oostende, Brugge, Belgium; [13]Department of Neurology, University of Colorado School of Medicine, Aurora, CO, USA; [14]F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland; [15]Department of Neurology, UKD, Centre of Neurology and Neuropsychiatry and LVR-Klinikum, Heinrich-Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Germany; [16]Brain and Mind Centre, University of Sydney, Sydney, NSW, Australia; [17]Department of Neurology, Palacky University Olomouc, Olomouc, Czech Republic

NCT03085810

P688

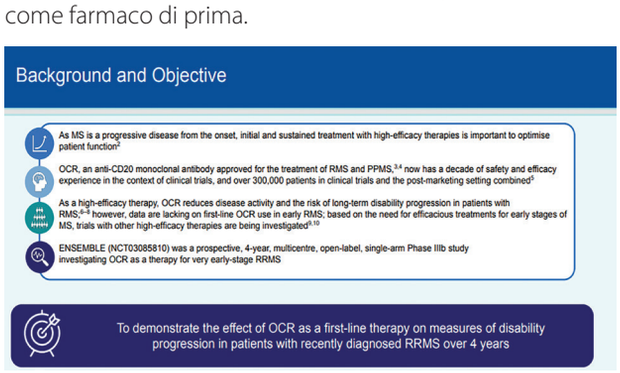
Thursday, 12 October 2023

Presented at ECTRIMS-ACTRIMS MSMilan2023; 11–13 October 2023; Milan, Italy.

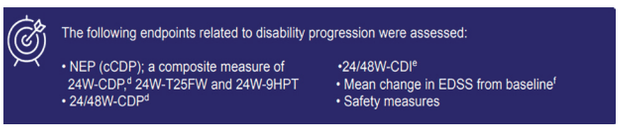
14

La Sclerosi Multipla è una malattia di tipo infiammatorio cronico/demielinizzante.
Fenotipicamente si distinguono le forme:
- remittente-recidivante (SMRR) che è la più frequente;
- secondariamente progressiva (SMSP) con o senza attività di malattia;
- primariamente progressiva (SMPP) con o senza attività di malattia.

Attualmente non siamo a conoscenza dell'eziologia della malattia seppure franche e molteplici siano le evidenze del ruolo del sistema immunitario nell'esordio e nella progressione della stessa.
Sotto il profilo patogenetico si è dimostrato negli ultimi anni la possibilità di progressione della malattia in assenza di franchi episodi di attività (PIRA, progression independent of relapse activity) che andrebbe però in questo senso a riclassificare forme di SMRR in forme progressive , dunque ridefinendo la prognosi del paziente stesso.
Il PIRA si presterebbe quindi ad essere un indicatore di incremento di disabilità in assenza di recidive di malattia, strettamente correlato al momento di comparsa dell'evento. Un PIRA nei primi 5 anni di malattia correlerebbe con un livello di disabilità 26 volte maggiore rispetto a pazienti che palesano lo stesso evento più tardi nel tempo.
Questo dato aiuta però anche a riflettere su come la presenza di lesioni ancor prima dell'esordio della malattia (smoldering lesion) condizioni la progressione della stessa e correli, secondo dati degli ultimi anni, con una compromissione clinica del paziente ad età più precoce. L'eziopatogenesi delle smoldering lesion vede coinvolti i linfociti B che sappiamo di poter attaccare in modo mirato per mezzo di farmaci ad azione altamente specifica.
È questo il caso dell'ocrelizumab (OCR)(7), anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato anti-CD20, recettore espresso dagli stessi linfociti B, approvato per il trattamento della SMRR e della SMPP e che vanta ora una esperienza di un decennio di sicurezza ed efficacia nel contesto di studi clinici (5,6,7).
Riduce l'attività della malattia e il rischio di progressione della disabilità a lungo termine nei pazienti con SMRR, ma finora non erano stati raccolti dati sull'uso precoce dell'OCR come farmaco di prima.

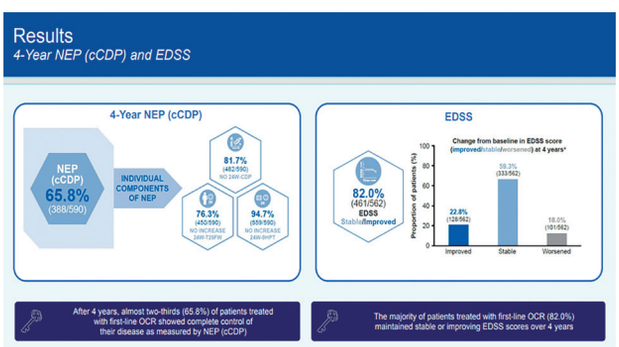


ENSEMBLE (11,12) era uno studio prospettico di Fase IIIb, multicentrico, in aperto, a braccio singolo, della durata di 4 anni con obiettivo lo studio dell'uso dell'ocrelizumab come farmaco di prima linea nella SMRR. Lo studio è costituito da un periodo di trattamento in aperto di 192 settimane e un periodo di follow-up di almeno 48 settimane.

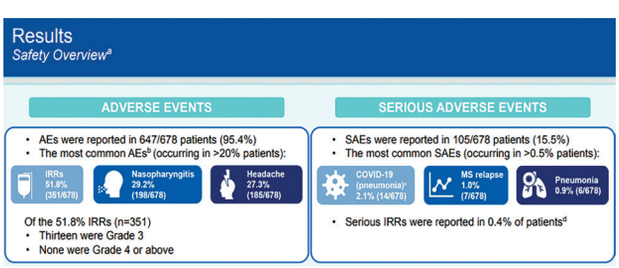


Si riportano di seguito endpoint dello studio relativi alla progressione della disabilità:

- NEP (no evidence of progression) (cCDP confirmed disability progression); una misura composita di 24W-CDP, 24W-T25FW e 24W-9HPT.
- CDP da 24/48 W.
- CDI (confirmed disability improvement) da 24/48 W.
- Cambio principale in EDSS rispetto al basale.
- Misure di sicurezza.



Dopo 4 anni, quasi due terzi (65,8%) dei pazienti trattati con l'OCR in prima linea ha mostrato il controllo completo della malattia misurata mediante NEP (cCDP). L'82% degli stessi pazienti ha mantenuto l'EDSS stabile (59,3%) o in miglioramento (22,8%), e solo il 18% lo ha visto peggiorato (5,6).



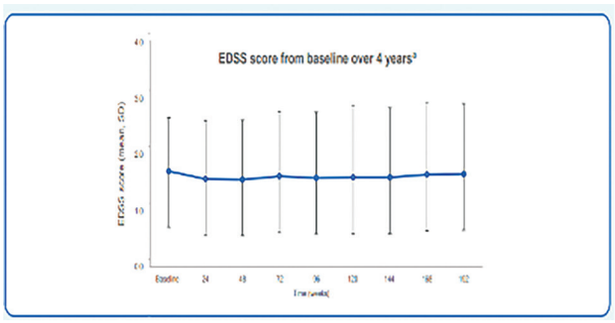
In merito invece agli eventi avversi il 51,8% dei pazienti ha sviluppato reazioni da infusione (equivalenti a 351 di soggetti di cui solo 13 erano di grado 3 e nessuna di grado 4). Il 29,2% dei pazienti ha sviluppato nasofaringiti e il 27,3% cefalea.

Reazioni avverse gravi si sono osservate invece nel 15,5% dei pazienti di cui e più comuni sono state infezioni da COVID 19 (2,1%), polmonite (0,9%) e recidive di malattia (1%).

Il profilo rischio-beneficio positivo osservato nello studio *ENSEMBLE* supporta l'uso di ocrelizumab come terapia di prima linea in pazienti di nuova diagnosi con SMRR precoce per controllare la progressione della disabilità a lungo termine.

CONCLUSIONI:

- La maggior parte dei pazienti ha mostrato un controllo completo della progressione della disabilità misurata tramite NEP (cCDP).
- I pazienti presentavano bassi livelli di accumulo di disabilità, con la maggior parte dei pazienti che mostravano punteggi EDSS stabili o migliorati e un terzo con un miglioramento della disabilità.



- I risultati sulla sicurezza erano coerenti con il profilo di sicurezza noto di ocrelizumab, senza nuovi segnali di sicurezza.
- L'elevato tasso di libertà da progressione nello studio *ENSEMBLE* era coerente con quello osservato nei pazienti naive al trattamento con studio precoce (studio OPERA).

Oggi, ocrelizumab è approvato in 68 Paesi tra Nord America, Sud America, Medio Oriente, Europa Orientale, Australia, Svizzera e Unione Europea. Ad ottobre 2018 sono state trattate con ocrelizumab oltre 70.000 persone nel mondo. Attualmente, sono in corso di valutazione domande di autorizzazione all'immissione in commercio in oltre 20 Paesi in tutto il mondo.

Bibliografia

1. Bermel R, Hatung H, Brochet B, et al. Low disease activity over 4 years of ocrelizumab therapy in treatment-naïve patients with early-stage relapsing-remitting multiple sclerosis: the phase 3b ENSEMBLE study. Presented at: 2023 AAN Annual Meeting; April 22-27; Boston, MA. Abstract 001928;
2. FDA approves Genentech's Ocrevus (ocrelizumab) shorter 2-hour infusion for relapsing and primary progressive multiple sclerosis. News release. Genentech. December 14, 2020. Accessed April 24, 2023.
3. F Patti,1 R Bermel,2 B Brochet,3 T Berger,4 WM Carroll,5 MS Freedman,6 T Holmøy,7,8 R Karabudak,9 J Killestein,10 C Nos,11 L Vanopdenbosch,12 T Vollmer,13 T Kuenzel,14 K Kadner,14 I Kulyk,14 HP Hartung15–17.Presented at ECTRIMS-ACTRIMS MSMilan2023; 11–13 October 2023; Milan, Italy;
4. Ontaneda D, et al. Lancet Neurol 2019;18:973–980;
5. OCREVUS [ocrelizumab] Full Prescribing Information. Genentech, Inc., 2023;
6. OCREVUS [ocrelizumab] Summary of Product Characteristics. Roche Pharma AG, 2020;
7. Roche data on file;
8. Hauser SL, et al. N Engl J Med 2017;376:221–234;
9. Hauser SL, et al. Neurology 2020;95:e1854–e1867;
10. Cerqueira J, et al. ECTRIMS 2022;Poster 723; 9. ClinicalTrials.gov.

MS, multiple sclerosis; OCR, ocrelizumab; PPMS, primary progressive multiple sclerosis; RMS, relapsing multiple sclerosis; RRMS, relapsing-remitting multiple sclerosis.
11. ClinicalTrials.gov. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03535298. Accessed 3 August 2023;
12. ClinicalTrials.gov. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03500328. Accessed 3 August 2023;

Impatto sui pazienti a 10 anni di trattamento con ocrelizumab nella Sclerosi Multipla: dati a lungo termine dalla Fase III OPERA agli studi ORATORIO

The Patient Impact of 10 Years of Ocrelizumab Treatment in Multiple Sclerosis: Long-Term Data from the Phase III OPERA and ORATORIO Studies

Dott.ssa Roberta Fantozzi – IRCCS Neuromed (Istituto Neurologico Mediterraneo) – Pozzilli (IS) – Italy

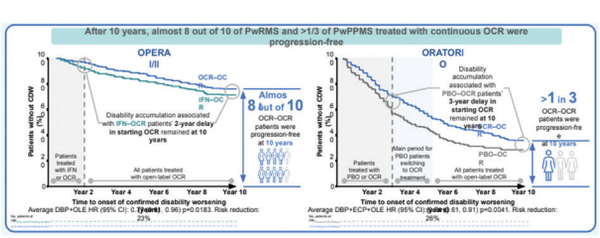
Ocrelizumab è il primo anticorpo monoclonale anti-CD20 approvato per il trattamento della Sclerosi Multipla Recidivante (SMR) e l'unico che ha dimostrato efficacia nel rallentare la progressione di disabilità nelle forme di malattia a decorso Primariamente Progressivo (SMPP).
Ad oggi risultano trattati con ocrelizumab circa 300.000 pazienti, in trial clinici o in post-marketing setting.

Sono stati presentati al 39° Congresso ECTRIMS (European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis) tenutosi a Milano nell'ottobre 2023 nuovi dati clinici e di *real world* che confermano anche a lungo termine l'efficacia di ocrelizumab nelle forme recidivanti (RMS) e primariamente progressive (PPMS) di malattia.

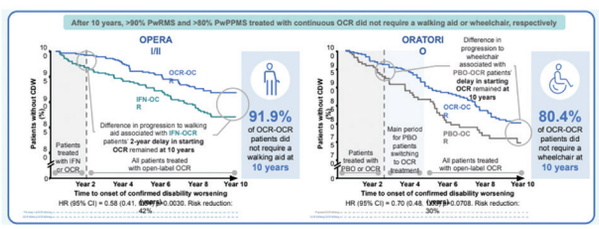
Sono stati inclusi nella valutazione pazienti provenienti dagli studi OPERA I/II e ORATORIO che per caratteristiche demografiche al baseline e per caratteristiche di malattia sono rappresentativi appunto di malattia a decorso recidivante (RMS) e a decorso primariamente progressivo (SMPP).

Dopo 10 anni di terapia con ocrelizumab l'efficacia del trattamento è stata valutata attraverso il monitoraggio di diversi parametri clinici e misure di disabilità (Confermed Disability Worsening composit measure a 48 settimane): in particolare sono stati misurati l'incremento dell'EDSS rispetto al basale (CDW-EDSS > 1.0 o 0.5 se > 5.5 al basale), l'incremento del Timed 25-Foot Walk (CDW-T25FW) e del Nine-Hole Peg Test rispetto al basale (CDW-9HPT).

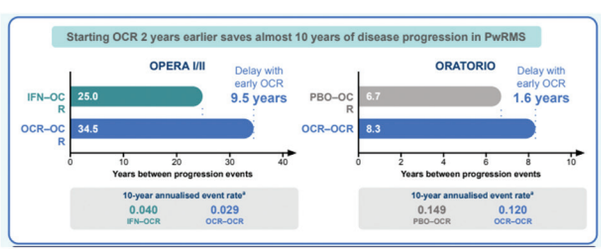
I dati ottenuti dalle misurazioni composite dimostrano che dopo 10 anni di trattamento con ocrelizumab circa 8 pazienti con RMS su 10 (92%) e oltre 1/3 dei pazienti con PPMS sono risultati liberi da progressione di malattia e il beneficio clinico del trattamento si conferma con più evidenza nei pazienti che hanno iniziato precocemente il trattamento con ocrelizumab rispetto ai pazienti che hanno iniziato il trattamento dopo 2 anni (RMS) o dopo 3 anni (PPMS). Fig.1



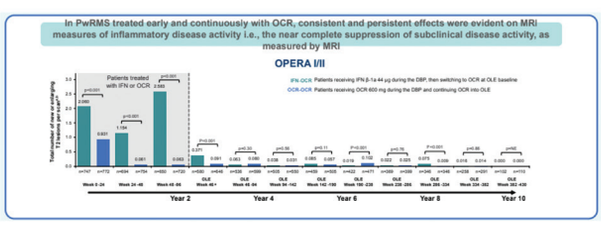
Oltre il 90% dei pazienti con RMS dopo 10 anni di trattamento continuativo con ocrelizumab conserva la capacità di deambulare autonomamente (senza necessità di ausili) e oltre l'80% dei pazienti con PPMS dopo 10 anni di trattamento continuativo con ocrelizumab conserva la capacità di deambulare (non necessita di sedia a rotelle) Fig. 2; rispetto ai pazienti che hanno iniziato in ritardo il trattamento si è osservata nei pazienti con RMS una riduzione del 42% della probabilità di necessità di assistenza nella deambulazione, e nei pazienti con PPMS una riduzione del 30% del rischio di sedia a rotelle.



L'inizio precoce del trattamento con ocrelizumab dunque ritarda di quasi 10 anni la progressione di malattia nei pazienti con RMS riduce del 22% il rischio di progressione nei pazienti con PPMS. Fig. 3



Nei pazienti con RMS anche il rischio di recidiva di malattia (Annualised Relapse Rate) si riduce progressivamente di anno in anno: dopo 10 anni di trattamento risulta pari allo 0.017% che equivale ad una relapse ogni 60 anni.
Contestualmente risulta pressochè azzerata l'attività infiammatoria subclinica di malattia documentata radiologicamente. Fig. 4



L'insieme di questi dati ci permette di concludere che il trattamento precoce e protratto con ocrelizumab è in grado di modificare significativamente la storia naturale di malattia riducendo il rischio di attività focale di malattia ma soprattutto il rischio di progressione clinica e pertanto di disabilità a lungo termine.

Il farmaco si è dimostrato ben tollerato e sicuro anche nel trattamento a lungo termine mantenendo un profilo beneficio/rischio favorevole e costante per 10 anni.
Il profilo di sicurezza è risultato ulteriormente avvalorato dai dati di sicurezza relativi a 3.253 gravidanze esposte al farmaco: l'esposizione in utero a ocrelizumab non ha aumentato il rischio di eventi avversi in corso di gravidanza e nei bambini rispetto alla popolazione con SM e alla popolazione generale.

Bibliografia

-Anti-CD20 therapies in multiple sclerosis: from pathology to the clinic. De Sezè J, Maillart E, Gueruen A, Laplaud DA, Michel L, Thouvenot E, Zephir H, Zimmer L, Biotti D, Liblau R. Front Immunol.2023 Mar 23; 14:1004795.
-Ocrelizumab exposure in relapsing-remitting multiple sclerosis : 10-year analisis of the phase 2 randomized clinical trial and its extension. Kappos L, Trabboulsee A, Li DKB, Bar-Or A, Barkof F, Montalban X, Leppert D, Baldinotti A, Schneble HM, Koendgen H, Sauter A, Wang Q, Hauser SL. J Neurol. 2023 Oct 31. Online ahead of print.
-Real-world evaluation of ocrelizumab in multiple sclerosis : A sistematic review. Montalban X, Matthews PM, Simpson A, Petrie JL, Sammon C, Ramagopalan S, Disanto G, Kuhle J. Ann Clin Trans Neurol. 2023 Mar;10(3):302-3011.
- MS Weber, L Kappos, SL Hauser, JA Nicholas, HM Schneble, Q Wang, G. Gnoni, M Filippi, presented at ECTRIMS-ACTRIMS MSMilan 2023

CON LA SPONSORIZZAZIONE NON CONDIZIONANTE DI



www.valutareinsanita.it