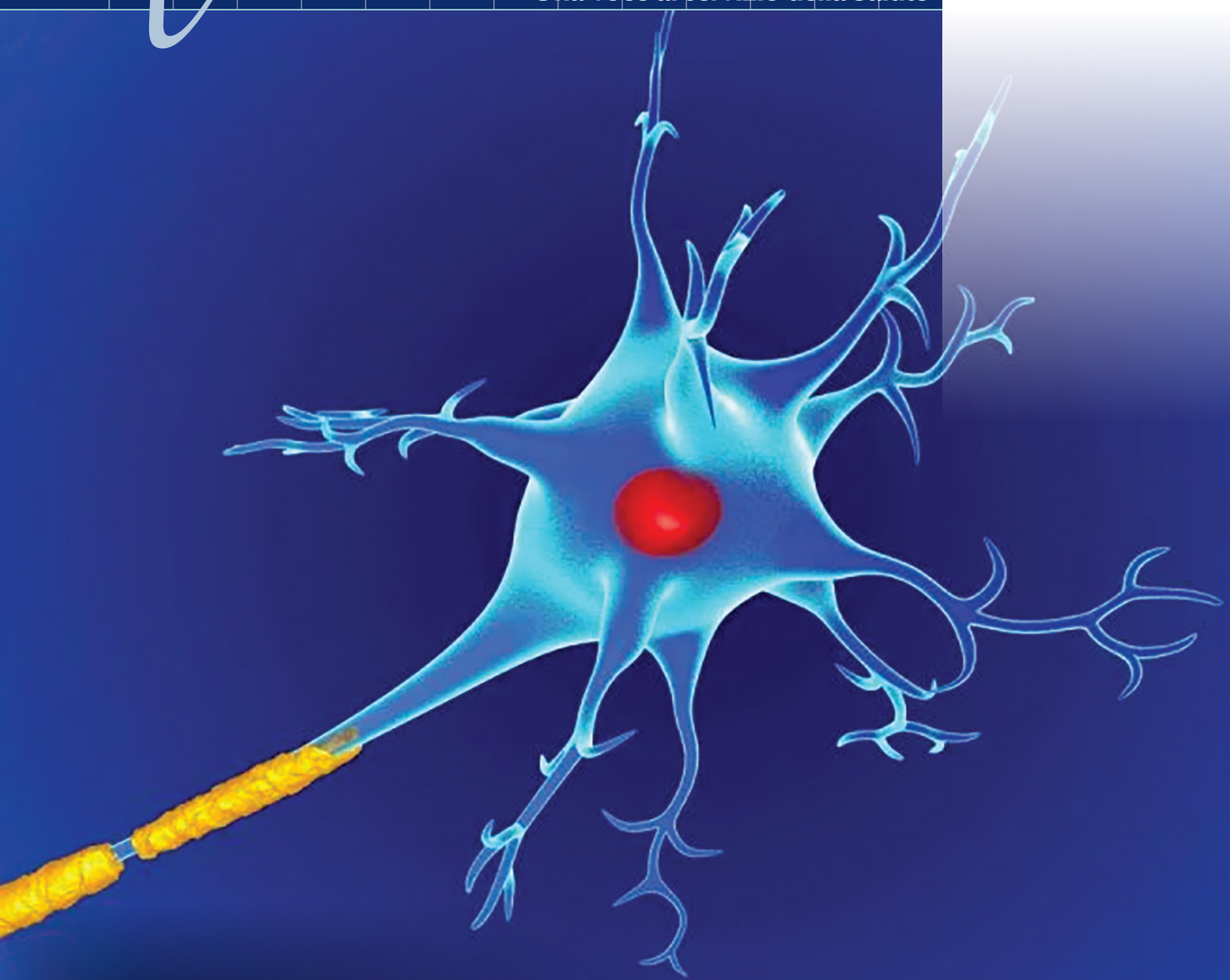
Valutare in Sanità
Una voce al servizio della Salute

RIVISTA
SCIENTIFICA

*NUMERO SPECIALE*



# Sclerosi multipla
## IV 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
MP s.r.l.
Via Vincenzo Sassanelli, 56
70125 Bari - Italia
Tel. 080 9905360
Fax 080 9905359
e-mail: info@meeting-planner.it
website: www.meeting-planner.it

Editore
MP s.r.l.
Via Vincenzo Sassanelli, 56 - 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 2025

Numero realizzato con il supporto non condizionante di Roche.

# Sommario





**04** **Ocrelizumab: efficacia, *safety* e duttilità nella somministrazione**

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

**06** **Ocrelizumab e maternità: sicurezza ed efficacia anche nella pianificazione familiare**

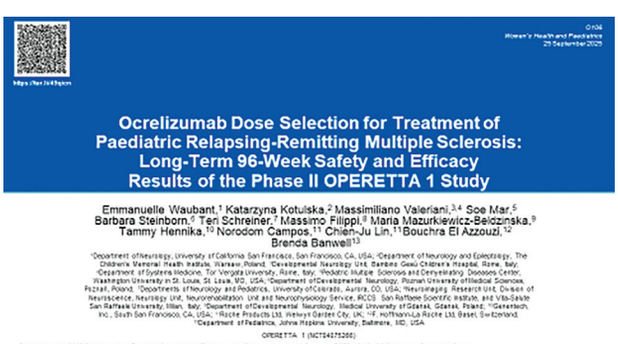
**Dott.ssa Roberta Fantozzi** – IRCCS Neuromed (Istituto Neurologico Mediterraneo) – Pozzilli (IS) – Italy

# Ocrelizumab: efficacia, *safety* e duttilità nella somministrazione

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

La Sclerosi Multipla è una malattia infiammatoria cronica originariamente etichettata come di tipo demielinizzante per la convinzione che il danno interessasse quasi esclusivamente la mielina; purtroppo poi i vari lavori soprattutto nell'ultimo decennio hanno chiaramente mostrato la presenza di danno assonale anche precocemente.
Oggigiorno sappiamo molto bene inoltre che la situazione è molto più complessa dal punto di vista patogenetico con le ipotesi ormai confermate di *Smoldering Inflammation* (descrive un tipo di infiammazione cronica, persistente e poco visibile che rimane attiva "a fuoco basso" all'interno del SNC) e di PIRA *(Progression Independent of Relapse Activity)*.
La prima osservazione riguardo una situazione di flogosi compartimentalizzata allo interno del SNC che genera e mantiene già dall'inizio una situazione di flogosi cronica responsabile dei danni che poi vedremo in seguito.
Il secondo concetto, non meno importante, invece indica una progressione della disabilità che avanza indipendentemente dalle ricadute cliniche.
Da aggiungere a questi due importanti e recenti concetti patogenetici, il ruolo ormai consolidato e definito non solo dei linfociti T ma soprattutto dei linfociti B nella patogenesi della Sclerosi Multipla. Purtroppo ancora non riusciamo ad individuare la eziologia, quel *primum movens* che attiva tutto il processo, ed allora dobbiamo necessariamente agire con armi efficaci, già dall'inizio che preferibilmente attraversino la barriera emato-encefalica agendo allo interno del SNC con una buona efficacia ed una soddisfacente safety nel *long-term*.
Tra le armi in nostro possesso attualmente sicuramente quelle più incisive sono la categoria degli Anti CD20, farmaci sempre più selettivi, con modalità di somministrazione diversa (sottocute a frequenza mensile per Ofatunumab, sottocute ed endovena a frequenza semestrale per Ocrelizumab, endovena a frequenza semestrale per ublituximab).

Anche dall'ultimo congresso Ectrims recentemente svoltosi a Barcellona si conferma il ruolo importante, fondamentale dell'Ocrelizumab utilizzato e validato anche in età pediatrica (Slide 1) con ottimi dati anche sulla safety (Slide 2). (1,2,3)

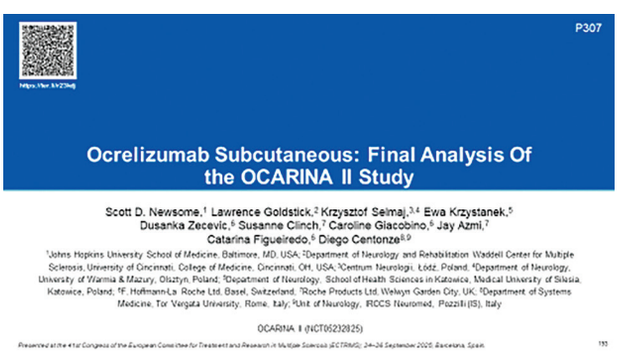



**Slide 1**




**Slide 2**

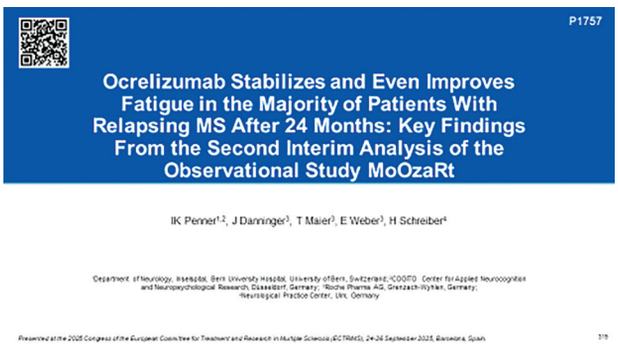
Ma sicuramente l'argomento più interessante è la valutazione della formulazione SC dell'Ocrelizumab, che conferma la medesima efficacia sia clinica che neuroradiologica della già assodata formulazione ev. analizzando i dati dello studio Ocarina II che inoltre confermano la medesima *safety* in un tempo di somministrazione chiaramente molto più basso. (Slide3) (4,5,12,13,14,15,16)



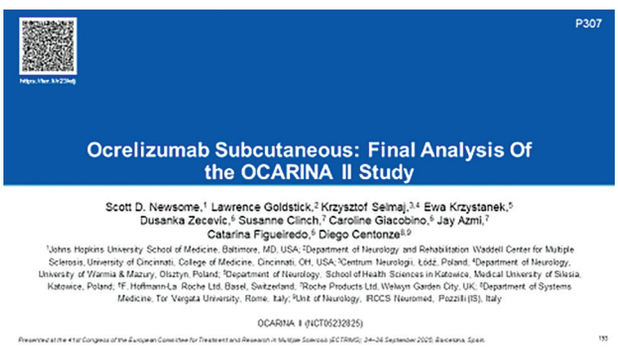

**Slide 3**

Ocrelizumab SC ha un profilo beneficio-rischio favorevole che si mantiene nel tempo con una somministrazione regolare ogni 6 mesi.
Ocrelizumab SC ha determinato una soppressione quasi completa dell'attività radiologica e delle recidive fino alla settimana 96.
Ocrelizumab SC è stato ben tollerato, senza l'identificazione di nuovi problemi di sicurezza.
Tutte le reazioni avverse (IR) sono state non gravi e di intensità lieve/moderata.

Altro dato interessante è la stabilità o il miglioramento della fatigue (Slide 4), il trattamento con Ocrelizumab porta a una stabilizzazione o a una riduzione clinicamente rilevante dell'affaticamento, un importante sintomo debilitante della SM, nel 91,2% dei pazienti in due anni.



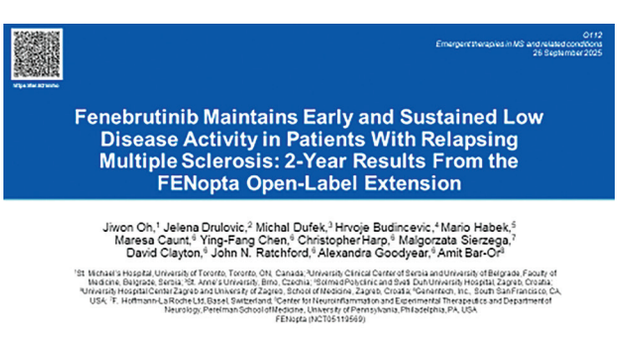

**Slide 4**




**Slide 5**

In un'ampia popolazione di SMPP che includeva pazienti più anziani e con malattia più avanzata, Ocrelizumab si è dimostrato superiore al placebo nel ritardare la progressione complessiva della disabilità e il peggioramento della funzionalità degli arti superiori:
riduzione del rischio del 30% nel CDP composito a 12 settimane;
riduzione del rischio del 33% nella progressione dell'EDSS;
riduzione del rischio del 41% nella progressione del 9HPT.
Il profilo degli eventi avversi era bilanciato tra i due bracci e allineato con il noto profilo di sicurezza di Ocrelizumab.
(Slide 5) (6,7,8,9)

Infine, sempre dallo ultimo Ectrims, la conferma della efficacia del Fenebrutinib, molecola di imminente registrazione con meccanismo di azione allo interno del SNC, i partecipanti trattati con Fenebrutinib per 2 anni hanno avuto una soppressione quasi completa dell'attività della malattia, riflettendo l'impatto sia sulle patologie recidivanti che su quelle progressive mantenendo una bassa attività di malattia precoce e sostenuta nei pazienti con sclerosi multipla recidivante. (Slide 6)




**Slide 6**

## TAKE HOME MESSAGE

La gestione della Sclerosi Multipla sarà sempre più precoce. Con farmaci ad alta efficacia, ad azione presumibilmente allo interno del SNC e con la possibilità di alternative nella somministrazione che aumenteranno la aderenza terapeutica. Ruolo importante lo gioca sicuramente l'Ocrelizumab considerando la sua conclamata efficacia e safety a cui si associa anche la recente possibilità di formulazione sottocute con indubbi vantaggi per il paziente.

## Bibliografia


1. *Breu M, Sandesjö F, Milos RI, Svoboda J, Salzer J, Schneider L, Reichelt JB, Bertolini A, Blaschek A, Fink K, Höftberger R, Lycke J, Rostásy K, Seidl R, Siegert S, Wickström R, Kornek B (2024) Rituximab treatment in pediatric-onset multiple sclerosis. Eur J Neurol 31:e16228. 10.1111/ene.16228 - PMC - PubMed*
2. *Chitnis T, Glanz B, Jaffin S, Healy B (2009) Demographics of pediatric-onset multiple sclerosis in an MS center population from the Northeastern United States. Mult Scler 15:627–631. 10.1177/1352458508101933 - PubMed*
3. *Boiko A, Vorobeychik G, Paty D, Devonshire V, Sadovnick D, University of British Columbia MS Clinic Neurologists (2002) Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study. Neurology 59:1006–1010. 10.1212/wnl.59.7.1006 - PubMed*
4. *OCREVUS (ocrelizumab). Summary of Product Characteristics. Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, Germany. Updated March 2025. Accessed March 25, 2025. ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-info....*
5. *F. Hoffmann-La Roche Ltd. Data on file. 2024. OCREVUS (Ocrelizumab). Cumulative MULTIPLE SCLEROSIS patient exposure.*
6. *Stys PK, Tsutsui S, Gafson AR, et al. New views on the complex interplay between degeneration and autoimmunity in multiple sclerosis. Front Cell Neurosci. 2024;18–2024. https://doi.org/10.3389/fncel.2024.1426231.*
7. *Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. Lancet. 2018;391(10130):1622-1636. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30481-1 - DOI - PubMed*
8. *Prosperini L, Lucchini M, Ruggieri S, et al. Shift of multiple sclerosis onset towards older age. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2022;93(10):1137-1139. doi: 10.1136/jnnp-2022-329049 - DOI - PubMed*
9. *Habbestad A, Willumsen JS, Aarseth JH, et al. Increasing age of multiple sclerosis onset from 1920 to 2022: a population-based study. J Neurol. 2024;271(4):1610-1617. doi: 10.1007/s00415-023-12047-9 - DOI - PMC - PubMed*
10. *Wallin MT, Culpepper WJ, Campbell JD, et al. ; US Multiple Sclerosis Prevalence Workgroup. The prevalence of MS in the United States: a population-based estimate using health claims data. Neurology. 2019;92(10):e1029-e1040. doi: 10.1212/WNL.0000000000007035. Erratum in: Neurology. 2019;93(15):688. doi:10.1212/WNL.0000000000007915. - DOI - PMC - PubMed*
11. *Graves JS, Krysko KM, Hua LH, Absinta M, Franklin RJM, Segal BM. Ageing and mul1tiple sclerosis. Lancet Neurol. 2023;22(1):66-77. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00184-3 - DOI - PubMed*
12. *OCREVUS (ocrelizumab). Prescribing Information. Genentech, Inc., South San Francisco, CA. Updated June 2024; Accessed March 25, 2025. gene.com/download/pdf/ocrevus_prescribing.pdf.*
13. *OCREVUS (ocrelizumab). Summary of Product Characteristics. Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, Germany. Updated March 2025. Accessed March 25, 2025. ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-info...*
14. *F. Hoffmann-La Roche Ltd. Data on file. 2024. OCREVUS (Ocrelizumab). Cumulative MULTIPLE SCLEROSIS patient exposure.*
15. *Bittner B, Richter W, Schmidt J. Subcutaneous administration of biotherapeutics: an overview of current challenges and opportunities. BioDrugs. 2018;32(5):425-440. doi: 10.1007/s40259-018-0295-0 - DOI - PMC - PubMed*
16. *Filippi M, Grimaldi L, Conte A, et al. ; EASIER Study Working Group. Intravenous or subcutaneous natalizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: investigation on efficiency and savings-the EASIER study. J Neurol. 2024;271(1):340-354. doi: 10.1007/s00415-023-11955-0 - DOI - PMC - PubMed*

# Ocrelizumab e maternità: sicurezza ed efficacia anche nella pianificazione familiare

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

I nuovi dati presentati in occasione dell'ultimo ECTRIMS (European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis) tenutosi a Barcellona nel settembre 2025, confermano l'efficacia di Ocrelizumab nel rallentare significativamente la progressione dell'attività infiammatoria e della disabilità nella Sclerosi Multipla Recidivante e Primariamente Progressiva; la nuova formulazione sottocutanea garantisce inoltre una somministrazione più flessibile e rapida mantenendo stessa efficacia e sicurezza.

L'inizio precoce della terapia, entro i primi sei mesi dalla diagnosi, si conferma essere di fondamentale importanza per riuscire a modificare la storia naturale della malattia, per ridurre il danno cerebrale irreversibile e quindi prevenire la progressione della disabilità e degli esiti a lungo termine.

La possibilità di conciliare inizio precoce della terapia e pianificazione di gravidanza è un tema molto attenzionato negli ultimi anni, sia dai ricercatori negli studi sperimentali e registrativi sia dai clinici nella raccolta di dati ed esperienze post-marketing.

Sappiamo che la SM colpisce più frequentemente le donne rispetto agli uomini (rapporto 3:1) con un picco di incidenza tra i 20 e i 40 anni; la malattia non compromette la fertilità, non aumenta il rischio di aborto o di complicanze fetali pertanto la maternità non è controindicata, anzi la gravidanza spesso ha un effetto protettivo riducendo il rischio di ricadute soprattutto nel secondo e terzo trimestre. Il tema della maternità va tuttavia affrontato con le giovani pazienti fin dalla diagnosi, contestualmente all'inizio della terapia, in quanto una corretta pianificazione è cruciale.

Sebbene alcuni *Disease Modifying Treatment* (DMT) siano controindicati a causa di un possibile rischio teratogeno, oggi fortunatamente molti farmaci possono essere utilizzati con assoluta sicurezza nelle giovani donne con Sclerosi Multipla consentendoci di accompagnarle nel loro desiderio di maternità.

All'ECTRIMS 2025 sono stati presentati dati su Ocrelizumab e gravidanza che confermano la sua sicurezza ed efficacia, mostrando che l'esposizione in utero non aumenta i rischi per feto e neonato, con un tasso di parti vivi simile a quello nella popolazione generale e una buona risposta immunitaria nei neonati.

In particolare sono stati presentati dati di confronto fra una corte di oltre 290 gravidanze esposte a Ocrelizumab verso gravidanze esposte a Glatiramer Acetato o non esposte a DMT.

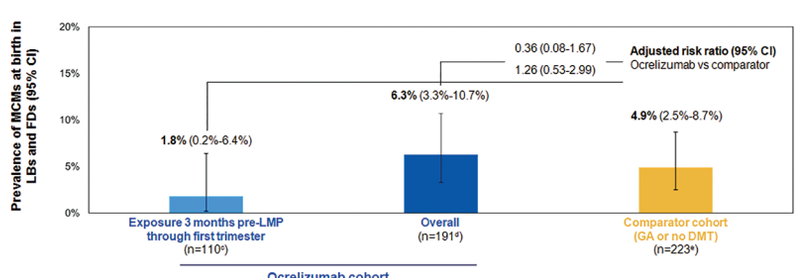



**Fig. 1**

- Il rischio di Malformazioni Congenite Maggiori (CMC) non è risultato più alto nelle gravidanze esposte ad Ocrelizumab rispetto ai gruppi di controllo. *Fig. 1*

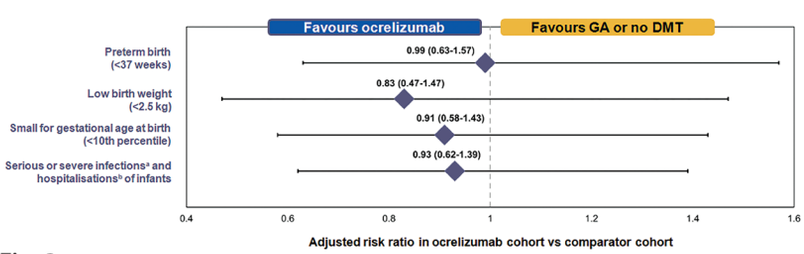



**Fig. 2**

- Non è emerso un aumentato rischio di eventi avversi nei neonati da gravidanze esposte a Ocrelizumab rispetto ai gruppi di controllo. *Fig. 2*

Analisi su migliaia di gravidanze (oltre 4000 casi) esposte a Ocrelizumab non hanno ad oggi rivelato un aumento significativo del rischio di complicazioni in gravidanza o nel neonato rispetto alla popolazione generale; la maggioranza delle gravidanze esposte ha portato a neonati vivi, con tassi di aborto spontaneo, parto pretermine e malformazioni maggiori in linea con i dati epidemiologici di base.

I dati supportano dunque l'uso di Ocrelizumab nella la gestione della SM nelle donne in età fertile per la possibilità di trattare precocemente in modo efficace e sicuro anche durante i delicati periodi della gravidanza e del *post-partum*.

Ocrelizumab rappresenta quindi per il clinico ma soprattutto per le giovani pazienti un'opzione di terapia ad alta efficacia che consente una pianificazione familiare in sicurezza grazie alla sua prolungata attività protettiva, una maternità serena grazie alla bassa probabilità di trasferimento placentare durante il primo trimestre e la possibilità di una rapida ripresa del trattamento nel *post-partum*, anche in corso di allattamento.

Le concentrazioni di Ocrelizumab nel latte materno sono infatti risultate estremamente basse (dose infantile relativa mediana dello 0,1%) e nei neonati esposti attraverso l'allattamento al seno non sono state riscontrate anomalie nella crescita e nello sviluppo fino ad 1 anno di età.

Lo Studio multicentrico MAGGIORE, in fase di pianificazione, raccoglierà i dati di follow up a sei anni di circa 300 bambini nati da gravidanze esposte a Ocrelizumab (vs 900 gravidanze esposte ad altri DMT o non esposte a DMT) proprio con l'obiettivo di verificare i dati di sicurezza a lungo termine.

**Bibliografia**


1. *Real-World Patterns of Ocrelizumab and Other Disease-Modifying Therapy Utilization Before, During and After Pregnancy in Women With Multiple Sclerosis: A Retrospective Claims-Based Cohort Study. MK Hotchens et al. ECTRIMS; September 24-26; Barcelona, Spain*
2. *Maternal and Infant Pregnancy Outcomes in Women With MS Who Received Ocrelizumab Versus a Comparator MS Populatio: Results of the Ocrelizumab Pregnancy Registry. ECTRIMS; 24-26 September 2025; Barcelona, Spain*
3. *Ocrelizumab during pregnancy and lactation: Rationale and designe of the MINORE and SOPRANINO studies in women with MS and their infants. Mult Scler Relat Disord.2022 Aug:64:103963*
4. *Disease Activity in Pregnant and Postpartum Women With Multiple Sclerosis Receiving Ocrelizumab or Other Disease-Modifying Therapies. Neurol Neurimmunol Neuroinflmm.2024 Nov;11(6)*
5. *Pregnancy and Infant Outcomes in Women With Multiple Sclerosis Treated With Ocrelizumab. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.2025 Jan;12(1)*

CON LA SPONSORIZZAZIONE NON CONDIZIONANTE DI




# www.valutareinsanita.it