

Nuove prospettive terapeutiche per la Sclerosi Multipla

Bonaventura Ardito

Direttore UO di Neurologia e Responsabile Centro Malattie Demielinizzanti dell'Ospedale della Murgia "F. Perinei" di Altamura, Bari

Introduzione

Il trattamento della Sclerosi Multipla (SM) con farmaci modificanti la storia naturale della malattia come gli immunomodulanti e gli immunosoppressivi pone numerosi problemi non ancora risolti sia sul piano dell'efficacia che della sicurezza e della tolleranza a lungo termine.

Nel corso degli anni, tra i neurologi esperti di SM, si è assistito ad un crescente approccio globale e multidisciplinare, nella gestione della malattia.

La maggiore consapevolezza di trovarsi di fronte ad una malattia cronica ed invalidante ha portato i neurologi ad un intervento terapeutico sempre più precoce, incisivo, aggressivo, personalizzato, oserei dire sartoriale; da incentrare lo sguardo solo sulla malattia si è passati a considerare soprattutto il paziente affetto dalla malattia quindi nella scelta terapeutica sono entrati altri fattori, un tempo secondari, come l'età, il lavoro, il desiderio di una gravidanza, le abitudini di vita, il progetto personale di vita, le relazioni, lo stato timico ecc.

Nuova opzione terapeutica

L'alleanza terapeutica tra il medico ed il paziente affetto da SM, al fine di rafforzare l'aderenza alla terapia, con i numerosi nuovi farmaci immessi sul mercato negli ultimi anni, è stata rafforzata dalla piena condivisione nella pianificazione e nella gestione del monitoraggio clinico, strumentale e di laboratorio del trattamento, al fine di evitare complicanze ed eventi avversi talvolta anche gravi provocati dalle nuove terapie.

Uno dei farmaci più interessanti per quanto concerne il meccanismo d'azione, più efficaci e più complianti immessi sul mercato è rappresentato da Ocrelizumab.

Ocrelizumab è un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato anti-CD20 che si lega appunto selettivamente alle cellule B esprimenti il CD20. Il CD20 è un antigene di superficie presente sulle cellule pre-B, sulle cellule B mature e sulle cellule B della memoria, ma che non risulta espresso sulle cellule staminali linfoidi e sulle plasmacellule.

I meccanismi precisi con cui Ocrelizumab esercita i suoi effetti clinici non sono stati del tutto chiariti, ma si suppone che implicino l'immunomodulazione attraverso la riduzione del numero e della funzione delle cellule B esprimenti CD20.

Indicazioni

L'indicazione all'utilizzo di Ocrelizumab, al dosaggio di 600 mg ogni sei mesi, è per pazienti adulti affetti da forme recidivanti di sclerosi multipla (SMR) con malattia attiva definita in base alle caratteristiche cliniche o radiologiche; 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.

Gli studi clinici di fase III che hanno permesso la registrazione di Ocrelizumab sono stati Opera I e II ed Oratorio. Opera I e II hanno arruolato pazienti con forma recidivante di SM e hanno certificato, mettendo a confronto Ocrelizumab con Interferone beta-1a ad alto dosaggio, una riduzione del tasso annualizzato di ricadute del 50% (Figura 1).

Oratorio invece, ha reclutato pazienti con forme primariamente progressive di SM, confrontando Ocrelizumab con Placebo e ha messo in evidenza una riduzione del 25% della progressione della malattia, una riduzione del volume delle lesioni T2 iperintense e del tasso di atrofia del 17,5% a favore di Ocrelizumab (Figura 2).

Rispetto ai farmaci finora usati nelle forme recidivanti, Ocrelizumab, avendo dimostrato sia negli studi di registrazione che nella pratica clinica, una capacità di ridurre i sintomi della malattia, con un'efficacia superiore all'interferone beta-1a ad alte dosi, preservando maggiormente le funzioni cognitive dei pazienti e l'impatto della malattia neurodegenerativa sulla qualità della vita, ha indotto sia l'Agenzia Europea (EMA) sia l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), a raccomandare l'utilizzo anche in prima battuta nelle forme che si manifestano come più aggressive.

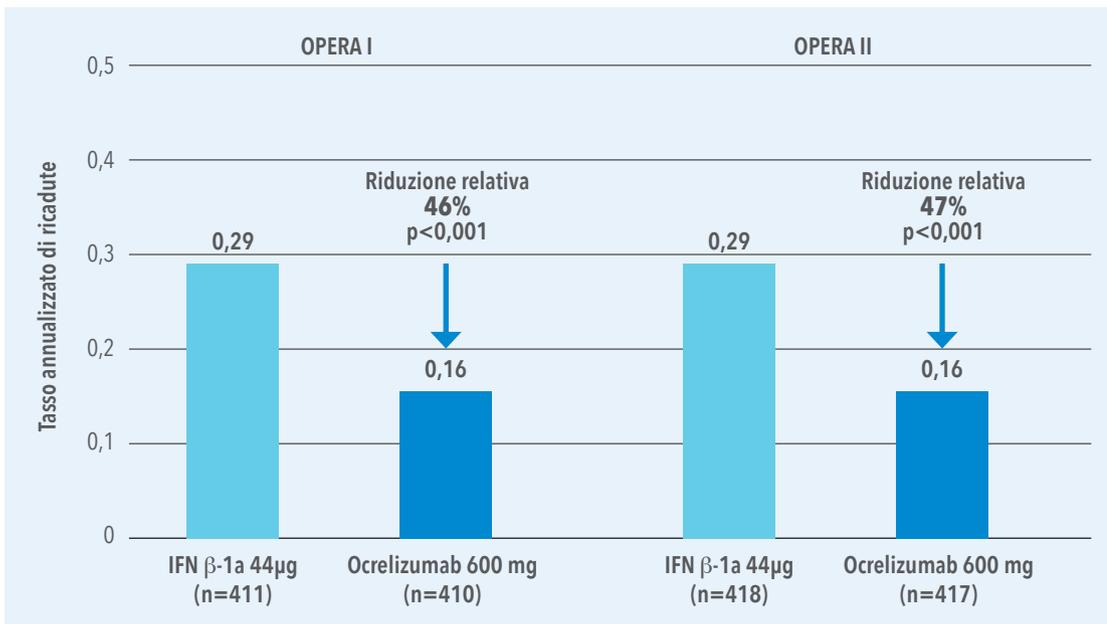


Fig.1 - Tasso annualizzato di ricadute a 96 settimane negli studi Opera I e Opera II, due studi identici di fase III, in cui, rispettivamente, 821 e 835 pazienti con sclerosi multipla recidivante sono stati randomizzati al trattamento con ocrelizumab iv a una dose di 600 mg ogni 24 settimane o interferone beta-1a sc a una dose di 44 µg tre volte a settimana per 96 settimane.

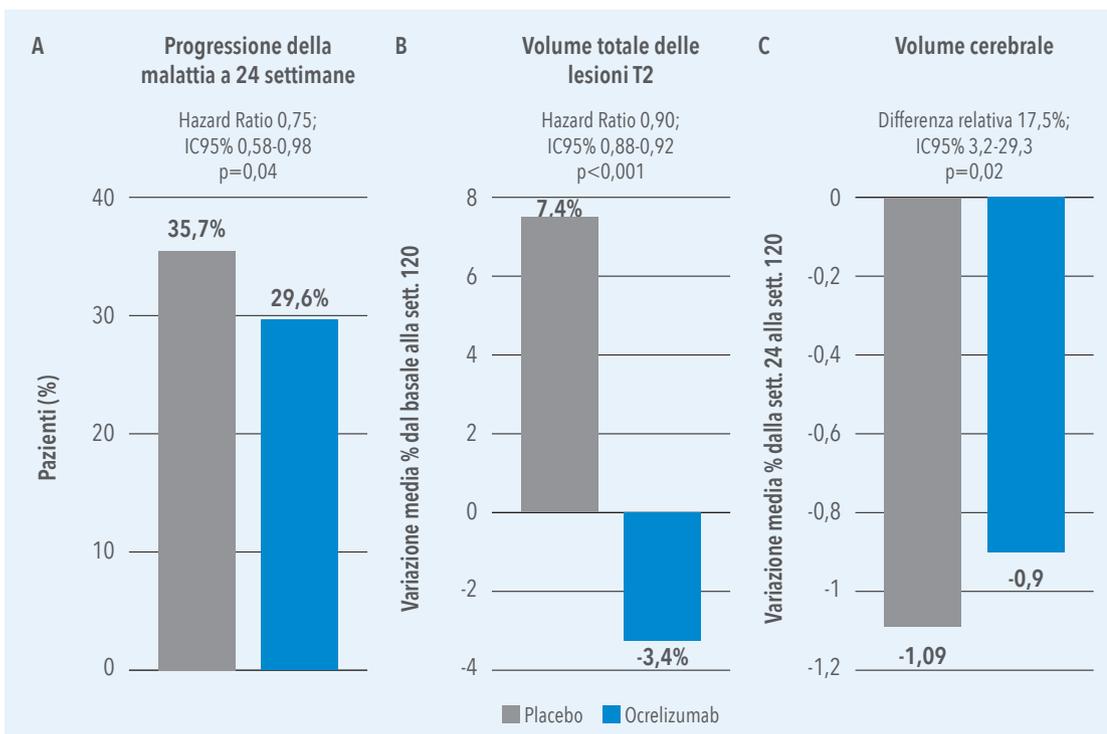


Fig.2 - A) Percentuale di pazienti con progressione della malattia confermata a 24 settimane **B)** Variazione del volume totale delle lesioni iperintense in T2 dal basale alla settimana 120, valutate mediante MRI. **C)** Variazione del volume cerebrale dalla settimana 24 alla settimana 120, valutato mediante MRI. Risultati dello studio ORATORIO, studio di fase III, in cui 732 pazienti con sclerosi multipla primariamente progressiva sono stati randomizzati al trattamento con ocrelizumab iv a una dose di 600 mg o placebo ogni 24 settimane per almeno 120 settimane.

Tollerabilità

Le reazioni avverse al farmaco più importanti e segnalate con maggiore frequenza sono, reazioni legati all'infusione (IRR Infusion-Related Reaction) di grado lieve-moderato, con una frequenza dal 34 al 40% e, infezioni delle vie aeree superiori di grado lieve-moderato.

Nei diversi studi sulla forma recidivante (SMR) e sulla

SM primariamente progressiva, i sintomi associati a IRR hanno incluso, a titolo esemplificativo ma non esaustivo: prurito, rash cutaneo, orticaria, eritema, vampate, ipotensione, piressia, affaticamento, cefalea, capogiri, irritazione della gola, dolore orofaringeo, dispnea, edema faringeo o laringeo, nausea, tachicardia.

Un vantaggio considerevole nell'utilizzo di Ocrelizumab

è rappresentato dalla modalità di somministrazione; esso viene somministrato ogni sei mesi; il trattamento iniziale viene suddiviso in due sessioni, a due settimane di distanza; a ciascuna di queste sessioni, il paziente riceve 300 mg di Ocrelizumab su un tempo di infusione di almeno 2,5 ore. Tutte le seguenti infusioni sono date come singola infusione di 600 mg, della durata di almeno tre ore, ogni sei mesi. Un altro importante punto a favore di questa molecola è il monitoraggio di laboratorio non particolarmente frequente e la scarsità di eventi avversi gravi.

Nella nostra pratica clinica quotidiana raccogliamo un notevole grado di soddisfazione, nell'utilizzo di Ocrelizumab, soprattutto da parte dei pazienti che hanno shiftato da terapie immunomodulanti somministrate con iniezioni s.c. plurisettimanali e/o da quelli costretti a controlli di laboratorio ravvicinati.

Per quanto concerne l'efficacia, i dati della *real-life*, nella

nostra esperienza, sono in linea con le attese degli studi di registrazione e sovrapponibili a molte altre molecole immesse sul mercato negli ultimi anni, sia orali che iniettivi.

Gli eventi avversi più frequentemente segnalati cui sono andati incontro i pazienti in trattamento con Ocrelizumab sono le reazioni allergiche durante l'infusione, facilmente gestibili con steroidi e antistaminici, le infezioni delle alte vie aeree e delle vie urinarie e alcuni casi di neoplasie.

Alla luce dei dati della letteratura scientifica, dei dati, sempre più numerosi di *real-life* e della nostra esperienza clinica quotidiana possiamo affermare che tale farmaco rappresenta una valida opzione terapeutica nelle forme più gravi di malattia ad andamento relapsing-remitting e l'unica possibilità terapeutica, ad oggi, per le forme progressive; il gradimento da parte dei pazienti deve incrociarsi con le caratteristiche della malattia, i dati di neuroimaging, le comorbidità presenti e potenziali.

Bibliografia

- Hauser SL, et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine* 2017;376(3):221-234.
- Kappos L, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2011;378(9805):1779-1787.
- Montalban X, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine* 2017;376(3):209-220.