

Speciale Ocrevus[®] (ocrelizumab)

Dossier scientifico

Che cosa è ocrelizumab?

Ocrevus® è un farmaco indicato per il trattamento di pazienti adulti con forme recidivanti di sclerosi multipla con malattia attiva definita in base alle caratteristiche cliniche o radiologiche e per il trattamento di pazienti adulti affetti da sclerosi multipla primariamente progressiva in fase precoce in termini di durata della malattia e livello di disabilità, e con caratteristiche radiologiche tipiche di attività infiammatoria, così come indicato nell'autorizzazione dell'Agenzia Europea del Farmaco

È approvato in Italia?

Sì, con provvedimento pubblicato in Gazzetta Ufficiale il 27 aprile 2018.

Qual è il suo meccanismo d'azione?

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.

Come viene somministrato il farmaco?

Il trattamento con ocrelizumab deve essere iniziato e supervisionato da un operatore sanitario specializzato. La dose iniziale di 600 mg è somministrata mediante due diverse infusioni endovenose, una prima infusione da 300 mg, seguita da una seconda infusione da 300 mg somministrata 2 settimane più tardi. Mentre le somministrazioni successive del farmaco avvengono mediante singola infusione endovenosa da 600 mg ogni 6 mesi.

Quali rischi possono essere correlati al trattamento con ocrelizumab?

Nei diversi studi non si è verificato alcun caso di Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva (PML). Non si può tuttavia escludere un rischio di PML poiché l'infezione da virus di John Cunningham (JC) con conseguente sviluppo di PML è stata osservata in persone trattate con anticorpi anti-CD20 e con altre terapie per la SM, e si è associata a fattori di rischio. Inoltre negli studi clinici è stato riferito un numero aumentato di neoplasie maligne (tra cui carcinomi mammari) in coloro che erano trattati con ocrelizumab rispetto ai gruppi di controllo. L'incidenza rientrava tuttavia nel range di riferimento atteso per la popolazione con SM.

Quali sono gli effetti collaterali più frequenti?

Le reazioni avverse al farmaco più importanti e segnalate con maggiore frequenza sono state IRR (Infusion-Related Reaction) di grado lieve-moderato, e infezioni delle vie aeree superiori di grado lieve-moderato.

Nei diversi studi sulla SMR e sulla SMPP, 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.

Le persone che prenderanno questo nuovo farmaco dovranno eseguire esami o visite mediche particolari?

Oltre alla visita specialistica neurologica di routine, deve essere eseguito lo screening per il virus dell'epatite B (HBV) in tutti le persone prima dell'inizio del trattamento con Ocrevus secondo le linee guida locali.

Ocrelizumab può alterare la fertilità maschile?

I dati preclinici non rivelano particolari pericoli per l'uomo sulla base degli studi di fertilità maschile e femminile condotti nei primati.

Ocrelizumab può avere affetti negativi su una possibile gravidanza?

Ocrelizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato di un sottotipo di immunoglobulina G1 ed è noto che le immunoglobuline attraversano la barriera placentare. I dati relativi all'uso del farmaco in donne in gravidanza sono in numero limitato. Nei lattanti esposti a ocrelizumab non sono stati raccolti dati sulla conta delle cellule B e non è nota la potenziale durata della deplezione delle cellule B nei lattanti. In neonati nati da madri esposte ad altri anticorpi anti-CD20 durante la gravidanza sono state riferite deplezioni transitorie delle cellule B periferiche e linfocitopenia. Gli studi sugli animali (tossicità embrio-fetale) non indicano effetti teratogeni.

È possibile allattare durante il trattamento con ocrelizumab?

Al momento non è noto se i metaboliti di ocrelizumab siano escreti nel latte materno. I dati farmacodinamici/tossicologici disponibili sugli animali hanno mostrato che l'escrezione di ocrelizumab nel latte materno non può essere completamente esclusa. Pertanto le donne devono essere invitate a interrompere l'allattamento al seno.

Le persone con SM che eseguono tutti gli anni la vaccinazione antiinfluenzale, potranno eseguirla anche negli anni in cui viene somministrato l'ocrelizumab?

La sicurezza dell'immunizzazione con vaccini virali vivi o vivi attenuati dopo la terapia con ocrelizumab non è stata studiata. I pazienti che necessitano di una vaccinazione devono completare la propria immunizzazione almeno 6 settimane prima di iniziare la terapia con Ocrevus.

Dai dati di uno studio randomizzato in aperto di fase IIIb in persone con SM recidivante trattate con ocrelizumab e tuttora in corso, si raccomanda di vaccinare i pazienti trattati con ocrelizumab con vaccini antinfluenzali che siano inattivati cioè non contengono particelle virali intere attive.

Quali studi clinici sono stati condotti su ocrelizumab?

SM recidivante-remittente

Studio di fase II che ha coinvolto 218 persone con SM recidivante remittente, suddivisi nei seguenti gruppi di trattamento: ocrelizumab 600 mg e 2000 mg, interferone beta-1a (somministrato settimanalmente e placebo). Dopo 24 settimane, il numero di lesioni attive alla risonanza magnetica era diminuito del 89% nel gruppo a dosaggio di farmaco più basso (600 mg) e del 96% nel gruppo a dosaggio più elevato (200 mg) rispetto al gruppo con placebo.

Studi di fase III (SMR)

OPERA I e II, entrambi di fase III, randomizzati, in doppio cieco, multicentrici, internazionali, che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di ocrelizumab (600 mg somministrato per infusione endovenosa ogni sei mesi) rispetto a interferone beta-1a (44 mcg somministrato per iniezione sottocutanea tre volte alla settimana) in 1.656 persone. In entrambi gli studi, ocrelizumab ha ridotto significativamente il tasso annualizzato di ricaduta (obiettivo primario di entrambi gli studi) di circa il 50 per cento rispetto all'interferone beta-1a per un periodo di due anni. Inoltre, sono stati raggiunti anche gli obiettivi secondari, come per esempio ridurre in modo significativo il rischio di progressione della disabilità. Infine, ocrelizumab ha anche significativamente ridotto i segni di infiammazione e la comparsa di nuove lesioni captanti il mezzo di contrasto alla risonanza magnetica.

SM primariamente progressiva

ORATORIO è uno studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, multicentrico per valutare l'efficacia e la sicurezza di ocrelizumab (600 mg somministrato per infusione endovenosa ogni sei mesi) rispetto al placebo in 732 persone con SM primariamente progressiva. Ogni somministrazione era suddivisa in due infusioni di 300mg a distanza di due settimane. L'obiettivo principale di questo studio era valutare l'efficacia del farmaco nel contrastare la progressione della disabilità mantenuta per 12, misurata tramite EDSS. Ocrelizumab ha ridotto significativamente il rischio di progressione della disabilità (del 24%). Questo risultato si è mantenuto anche a 24 settimane (endpoint secondario) con una riduzione del rischio del 25%, rispetto al gruppo con placebo. Infine, ha diminuito il volume delle lesioni T2 iperintense e ha ridotto il tasso di atrofia cerebrale del 17,5% rispetto al placebo.

Quali studi sono attualmente in corso ed in fase di realizzazione?

SM RECIDIVANTE REMITTENTE

Ocrelizumab per le persone che hanno avuto ricadute nonostante abbiano assunto un altro farmaco modificante la malattia

Questo studio di fase IIIb ha coinvolto 600 persone con SM recidivante che hanno dovuto interrompere altri farmaci modificante la malattia a causa della mancanza di efficacia. Tutti i partecipanti assumeranno ocrelizumab 600 mg ogni 24 settimane per infusione endovenosa per 96 settimane. L'obiettivo primario è la percentuale di persone senza evidenza di attività di malattia al termine dello studio. Data di completamento prevista dicembre 2020.

Ocrelizumab nella fase iniziale della SM recidivante

Questo studio di fase IIIb ha coinvolto 600 persone con diagnosi di SM recidivante e i cui primi sintomi non risalgono a più dei 3 anni precedenti e mai trattate. Tutti i partecipanti assumeranno ocrelizumab 600 mg ogni 24 settimane per infusione endovenosa per 192 settimane con un periodo di follow-up di almeno 48 settimane. Lo studio monitorerà una serie di misure dell'attività di malattia, compreso il peggioramento o miglioramento della disabilità, le recidive e le lesioni osservate alla risonanza magnetica. Data di completamento prevista gennaio 2022.

Bibliografia

- 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.
- Hauser SL, et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine* 2017;376(3):221-234.