

EFFICACIA DI OCRELIZUMAB PER LA SCLEROSI MULTIPLA

A cura della Dott.ssa Maria Diana Naturale

INTRODUZIONE

Ocrelizumab è un anticorpo monoclonale (mAb) anti-CD20 sviluppato per il trattamento della Sclerosi Multipla (SM) dai laboratori della Genentech Inc. (Roche). In particolare il farmaco è in grado di ridurre il numero delle cellule immunitarie di tipo B, che giocano un ruolo importante nella patogenesi della SM. Il farmaco è stato approvato negli USA a marzo 2017 per il trattamento nei pazienti con SM recidivante primaria. Attualmente è in fase di approvazione anche in Europa per le stesse indicazioni terapeutiche (1). Le recenti ricerche sulla patogenesi della SM hanno dimostrato che le cellule B che esprimono l'antigene CD20 sulla superficie di membrana sono coinvolte: nell'attivazione delle cellule T proinfiammatorie, nell'induzione della secrezione di citochine proinfiammatorie e nella produzione di autoanticorpi diretti contro la mielina (2). In particolare, l'antigene CD20 è una proteina non glicosilata con N e C terminus intracellulari che è espressa sui linfociti B dalle cellule Pre-B e cellule B mature ma non dai precursori delle cellule B né dalle cellule del plasma (1, 2).

FARMACODINAMICA E FARMACOCINETICA

Il meccanismo preciso con cui ocrelizumab esercita i suoi effetti terapeutici nella SM è sconosciuto, ma si presume che implichi la deplezione selettiva delle cellule B che esprimono CD20 attraverso citotossicità cellulare anticorpo-dipendente (ADCC), citotossicità (CDC) dipendente dal complemento e induzione di apoptosi (2, 3, 4). Ocrelizumab si lega ad un epitopo diverso, ma sovrapposto, su CD20 rispetto al rituximab, un mAb chimerico anti-CD20. In vitro, l'ocrelizumab ha causato un aumento degli effetti ADCC e una riduzione degli effetti CDC rispetto al rituximab (1,2). Ocrelizumab presenta farmacocinetica lineare e dose dipendente, ha un volume di distribuzione di 2.78 L, un'emivita di 26 giorni e sembra essere efficace in un range di dosaggio tra 400 e 2000 mg (3). Non sono stati osservati cambiamenti significativi nella farmacocinetica di ocrelizumab in pazienti con insufficienza renale o epatica lieve inclusa negli studi clinici (3).

TRIALS CLINICI

L'efficacia di ocrelizumab in pazienti con SM è stata dimostrata in tre studi di fase III randomizzati, multinazionali: due studi controllati in doppio cieco, in pazienti con SM Recidivante (SMR) [OPERA 1 e OPERA

II (5)], e uno studio in doppio cieco, controllato con placebo in pazienti con SM primariamente progressiva (SMPP) [ORATORIO (6)]. Insieme, questi tre trial sono relativi al programma di sviluppo clinico di fase III per ocrelizumab (ORCHESTRA); ciascuno di essi ha una fase di estensione che è attualmente in corso (7).

STUDIO OPERA I e II: i pazienti con SMR sono stati randomizzati a ricevere ocrelizumab 600 mg somministrati per via endovenosa ogni 24 settimane (n = 410 e 417 rispettivamente) o interferone b-1a (IFN β -1a) 44 μ g somministrato per via sottocutanea tre volte a settimana (n = 411 e 418 rispettivamente). Durante un periodo di 96 settimane, ocrelizumab è stato associato a più bassi livelli di attività e progressione della malattia rispetto a IFN β -1a. Una riduzione relativa del tasso annualizzato di ricadute (ARR) pari al 46% e al 47% rispetto a IFN β -1a nell'arco del periodo di due anni rispettivamente negli studi OPERA I e OPERA II, entrambi gli studi hanno raggiunto il loro endpoint primario di efficacia, con il tasso annualizzato di recidive (ARR) alla 96° settimana significativamente più basso con ocrelizumab che con IFN β -1a in OPERA I (0,16 vs 0,29; p <0.001) e OPERA II (0,16 vs 0,29; p <0.001) (1). Una riduzione relativa del numero totale di lesioni in T1 captanti gadolinio pari al 94% e al 95% rispetto a IFN β -1a rispettivamente negli studi OPERA I (0.02 vs 0.2; p < 0,001) e OPERA II (0.02 vs 0.42; p < 0.001). Una riduzione relativa del numero totale di lesioni in T2 nuove e/o aumentate di volume pari al 77% e all'83% rispetto a IFN β -1a rispettivamente negli studi OPERA I (0.32 vs. 1.41; p < 0.001) e OPERA II (0.33 contro 1.90; p < 0.001). Un aumento relativo della percentuale di pazienti con nessuna evidenza di attività di malattia (NEDA - No Evidence of Disease Activity) pari al 64% e all'89% rispetto a IFN β -1a rispettivamente negli studi OPERA I e OPERA II (p < 0.001 e p < 0.001). Una riduzione relativa del rischio di progressione della disabilità confermata (CDP) a 12 settimane pari al 40% rispetto a IFN β -1a in un'analisi aggregata degli studi OPERA I e OPERA II, secondo la Expanded Disability Status Scale (EDSS) (p = 0.006) (5). I criteri di ammissione per questi studi comprendevano diagnosi di RMS, età di 18-55 anni, punteggio EDSS (Expanded Disability Status Scale) 0-5.5 a screening e almeno una recidiva nell'anno precedente o 2 recidive negli ultimi 2 anni. Le caratteristiche demografiche e della malattia erano simili nei due studi. L'età media dei pazienti era di 37 anni; il 66% erano donne. Il tempo medio dall'insorgenza dei sintomi era di 6.6 anni, il numero medio di recidive nell'anno precedente era 1.3 e il punteggio medio di EDSS era 2.8. Il basso livello di attività della malattia registrato alla 96° settimana è stato osservato anche alla 114° settimana successiva al trattamento con ocrelizumab. Tra i pazienti che hanno ricevuto ocrelizumab 600 mg in tutto, l'ARR era 0.13 alla settimana 24 (1,6) rispetto a 0.08 alla settimana 144 (1). In questo gruppo, il 92% dei pazienti era privo di recidive dalla settimana 0 al follow-up di sicurezza, ed il 96% era privo di recidive dopo il periodo di monitoraggio/osservazione della cellula B.

Studio ORATORIO: i pazienti con SMPP sono stati randomizzati a ricevere ocrelizumab 600 mg (n = 488) o placebo (n = 244) ogni 24 settimane per >120 settimane e fino a quando si è verificato un numero prespecificato di eventi CDP (6). Durante un periodo di trattamento mediano di 3 anni, ocrelizumab era

associato a tassi più bassi di progressione clinica rispetto al placebo. Lo studio ha raggiunto il suo endpoint primario di efficacia, poiché la percentuale di pazienti con CDP sostenuta per >12 settimane era significativamente inferiore con ocrelizumab rispetto al placebo [32.9 vs 39.3% (hazard ratio 0.76; 95% CI 0.59-0.98); p = 0.03]. I risultati hanno anche favorito l'ocrelizumab rispetto al placebo per i primi 4 dei 5 endpoint secondari testati. Pertanto, la percentuale di pazienti con CDP >24 settimane era significativamente inferiore con ocrelizumab rispetto al placebo [29.6 vs 35.7% (hazard ratio 0.75; 95% CI 0.58-0.98); p = 0.04]. Inoltre, la perdita di volume cerebrale era significativamente inferiore con ocrelizumab rispetto al placebo (0.9 vs 1.09%; p = 0.02). I criteri di ingresso per questo studio includevano una diagnosi di PPMS, bande oligoclonali all'esame del liquor o indice IgG elevato, età di 18-55 anni e punteggio EDSS di 3.0-6.5 allo screening. Il tempo medio trascorso dall'esordio dei sintomi era di 6.7 anni, il punteggio EDSS medio era 4.7 e il 26% dei pazienti presentava lesione ≥ 1 T1 evidenziate da gadolinio (3).

EVENTI AVVERSI

Il programma di sviluppo clinico di fase III per ocrelizumab (ORCHESTRA) ha compreso i tre studi sopramenzionati: OPERA I, OPERA II e ORATORIO. Il programma ORCHESTRA ha valutato la tollerabilità e la sicurezza di ocrelizumab in un totale di 1311 pazienti con SM, inclusi 825 con SMR (in OPERA I e II, analisi in pool) (5) e 486 con SMPP (in ORATORIO) (6).

Tra gli **eventi avversi più comuni** (cioè l'incidenza >5% rispetto al comparatore) sono stati riscontrati:

1. infezioni del tratto respiratorio superiore [40% vs 33% con INF β -1a) in OPERA I / II; 49% vs 43% con placebo in ORATORIO];
2. reazioni da infusione [34% vs 10% con infusioni di INF β -1a placebo) in OPERA I / II; 40% vs 26% con placebo in ORATORIO];
3. infezioni cutanee [14% vs 11% con placebo in ORATORIO];
4. infezioni del tratto respiratorio inferiore [8% vs 5% con INF β -1a in OPERA I / II; 10% vs 9% con placebo in ORATORIO];
5. infezioni da herpes virus [6% vs 4% con INF β -1a) in OPERA I /II; 5% vs 4% con placebo in ORATORIO] (3).

L'incidenza di **eventi avversi gravi** nei pazienti trattati con ocrelizumab è stata del 6.9% vs 8.7% nei pazienti trattati con INF β -1a in OPERA I / II (5) e del 20.4% vs 22.2% nei pazienti trattati con placebo in ORATORIO (6). Ocrelizumab non è stato associato ad un aumentato rischio di infezioni gravi, che si è verificato nell'1.3% dei pazienti trattati rispetto al 2.9% dei pazienti trattati con INF β -1a in OPERA I / II (5) e nel 6.2% contro il

5.9% con placebo in ORATORIO (6). Nessuna infezione opportunistica è stata riportata. Gli eventi avversi hanno portato all'interruzione del trattamento nel 3.5 e 6.2% dei riceventi ocrelizumab e INF β -1a, rispettivamente, in OPERA I / II (5) e 4.1 e 3.3% dei pazienti trattati con ocrelizumab e placebo, rispettivamente in ORATORIO (6). La maggior parte delle **reazioni correlate all'infusione** (es. prurito, rash) nei pazienti trattati con ocrelizumab sono state di gravità lieve o moderata, sono state riportate durante la prima infusione di farmaco e sono state gestite con aggiustamenti della velocità di infusione e trattamento sintomatico (1, 5, 6); solo in due casi nello studio ORATORIO è stato necessario interrompere il trattamento a causa di reazioni correlate all'infusione. Il trattamento con ocrelizumab è stato associato ad un basso tasso di immunogenicità, con solo 12 (0.9%) dei 1311 pazienti valutati nel programma ORCHESTRA positivo per gli anticorpi anti-farmaco; questo includeva due test positivi per la neutralizzazione degli anticorpi (1,3). Inoltre è stato riscontrato un aumentato rischio di tumori (1,3), in particolare, il carcinoma mammario si è verificato in 6 (0.8%) su 781 pazienti trattate con ocrelizumab (1, 3).

SPERIMENTAZIONI CLINICHE IN CORSO

Gli studi registrativi di fase III che valutano ocrelizumab in pazienti con SMR [OPERA I (NCT01247324) e OPERA II (NCT01412333)] e SMPP [ORATORIO (NCT01194570)] sono ancora in corso. Ulteriori studi in corso valutano ocrelizumab in pazienti con SMR (NCT00676715), pazienti con SMR in stadio iniziale [ENSEMBLE (NCT03085810)] e pazienti con SMR che non hanno risposto adeguatamente al trattamento modificante la malattia [CASTING (NCT02861014) e CHORDS (NCT02637856)]. Inoltre uno studio di fase IIIb stima gli effetti di ocrelizumab sulle risposte immunitarie in pazienti con SMR [VELOCE (NCT02545868)] e uno studio di biomarker di fase III su ocrelizumab in pazienti con SMR o SMPP [OBOE (NCT02688985)]. Attualmente, ocrelizumab è disponibile per il trattamento della SMPP negli Stati Uniti attraverso un programma di accesso ampliato (NCT02807285).

BIBLIOGRAFIA

1. James E. Frampton Ocrelizumab: First Global Approval Published online: 18 May 2017, Springer International Publishing Switzerland 2017.
2. Sorensen PS, Blinkenberg M. The potential role for ocrelizumab in the treatment of multiple sclerosis: current evidence and future prospects. *Ther Adv Neurol Disord*. 2016;9(1):44–52.
3. Genentech, Inc. OCREVUSTM (ocrelizumab): US prescribing information. 2017. <https://www.accessdata.fda.gov>. Accessed 31 Mar 2017.
4. Morschhauser F, Marlton P, Vitolo U, et al. Results of a phase I/II study of ocrelizumab, a fully humanized anti-CD20 mAb, in patients with relapsed/refractory follicular lymphoma. *Ann Oncol*. 2010;21(9):1870–6.
5. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376(3):221–34.
6. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376(3):209–20.
7. Kuhelj R, Deol-Bhullar G, Garas M, et al. Open-label phase III extension studies to evaluate the long-term safety and efficacy of ocrelizumab in relapsing MS and primary progressive MS [abstract no. P11192]. *Eur J Neurol*. 2015;23(Suppl 2):200.