

Risultati di una sperimentazione clinica – Sintesi per non addetti ai lavori

Uno studio per stabilire se ocrelizumab sia sicuro e riduca l'attività della malattia in persone con sclerosi multipla che non hanno risposto bene al trattamento ricevuto

Per il titolo completo dello studio si veda la fine della presente sintesi.

Informazioni sulla presente sintesi

Questa è la sintesi dei risultati di una sperimentazione clinica (chiamata “studio” nel presente documento), redatta per:

- Il pubblico generale e
- Le persone che hanno partecipato allo studio.

La sintesi si basa sulle informazioni note al momento della stesura (ottobre 2020). Oggi potrebbero essere note informazioni supplementari.

Lo studio è stato iniziato a settembre 2016 ed è terminato a ottobre 2019. Questa sintesi è stata redatta dopo la conclusione dello studio.

Nessun singolo studio può dirci tutto dei rischi e dei benefici di un medicinale. Per scoprire tutto ciò che abbiamo bisogno di sapere è necessario esaminare molte persone in molti studi. I risultati di questo studio potrebbero essere diversi da quelli di altri studi condotti con lo stesso medicinale.

Ciò significa che non deve prendere una decisione sulla base di questa singola sintesi; La invitiamo a parlare sempre con il Suo medico prima di prendere qualsiasi decisione sul Suo trattamento.

Contenuto della sintesi

1. Informazioni generali su questo studio
2. Chi ha preso parte a questo studio?
3. Cosa è successo durante lo studio?
4. Quali sono stati i risultati dello studio?
5. Quali sono stati gli effetti indesiderati?
6. In che modo questo studio ha aiutato la ricerca?
7. Sono in programma altri studi?
8. Dove si possono ottenere informazioni supplementari?

Ringraziamento alle persone che hanno partecipato a questo studio

Le persone che hanno partecipato allo studio hanno aiutato i ricercatori a rispondere a importanti domande sulla sclerosi multipla (SM), una malattia che pregiudica la capacità del cervello di trasmettere segnali ai nervi del corpo, e sul medicinale in studio.

Informazioni fondamentali su questo studio

- Lo studio è stato condotto per valutare il grado di riduzione dell'attività della malattia indotto da ocrelizumab in persone precedentemente trattate con altri medicinali per la SM.
- Lo studio ha inoltre valutato il grado di sicurezza di ocrelizumab in queste persone.
- In questo studio tutti i partecipanti hanno ricevuto il medicinale in studio (chiamato "ocrelizumab").
- Lo studio ha incluso 681 persone in 16 Paesi.
- Il risultato principale è stata l'assenza di attività della malattia mostrata dalla maggior parte dei partecipanti dopo aver assunto ocrelizumab per le 96 settimane del periodo di studio.
- Il 7,2% circa dei partecipanti (49 su 680) che hanno assunto ocrelizumab ha manifestato effetti indesiderati.

1. Informazioni generali su questo studio

Perché è stato condotto questo studio?

La SM è una malattia che pregiudica la capacità del cervello di trasmettere segnali ai nervi del corpo. Le persone con SM possono manifestare una riduzione delle funzioni cerebrali che influisce sulla loro capacità di movimento e sulle funzioni mentali. Per trattare la SM vi sono diversi medicinali approvati, che però in un certo numero di persone non funzionano. Se i medicinali non funzionano, le persone vanno incontro a una progressione della malattia che può portare nel tempo a una maggiore disabilità; è quindi importante cambiare il trattamento e iniziarne uno che funzioni.

Ocrelizumab è un medicinale approvato per le persone con SM.

In questo studio, condotto in persone con SM che avevano già assunto in precedenza medicinali per trattare la SM senza ottenere i risultati sperati, i ricercatori hanno valutato la risposta della malattia dopo il passaggio alla terapia con ocrelizumab.

Qual è il medicinale in studio?

Ocrelizumab è un medicinale approvato per il trattamento di persone con SM.

- Ocrelizumab è una proteina in grado di legarsi a specifici tipi di cellule (le cellule B) del sistema immunitario che contribuiscono a danneggiare lo strato protettivo dei nervi. Ocrelizumab prende di mira ed elimina specifici tipi di cellule B, inducendo il sistema immunitario a smettere di attaccare la mielina che circonda le cellule nervose; ciò riduce la possibilità che si manifesti una recidiva e rallenta la progressione della malattia.
 - La recidiva, ossia la manifestazione di sintomi nuovi o il peggioramento dei sintomi esistenti, dura almeno 24 ore.

In questo studio, i ricercatori hanno valutato l'attività della malattia nei partecipanti che hanno assunto ocrelizumab dopo aver preso altri medicinali per la SM che non avevano funzionato.

Cosa si proponevano di scoprire i ricercatori?

- I ricercatori hanno condotto questo studio per valutare il grado di azione di ocrelizumab in persone con SM precedentemente trattate con altri medicinali che non avevano dato la risposta sperata (vedere paragrafo 4 – “Quali sono stati i risultati dello studio?”).
- Volevano inoltre stabilire il grado di sicurezza del medicinale e lo hanno fatto determinando il numero di persone che hanno manifestato effetti indesiderati durante l’assunzione del medicinale nel corso di questo studio (vedere paragrafo 5 – “Quali sono stati gli effetti indesiderati?”).

La domanda principale cui i ricercatori volevano dare una risposta era:

1. Quanti partecipanti non presentavano evidenze di attività della malattia dopo aver assunto ocrelizumab?

Le altre domande cui i ricercatori volevano dare una risposta erano:

2. Che tipo di influenza hanno avuto le caratteristiche dei partecipanti allo studio, le modalità di rilevazione dell’attività della malattia e il numero e tipo di trattamenti che avevano ricevuto in precedenza sul numero di persone che hanno fatto osservare l’assenza di attività della malattia?
3. Qual è stato l’effetto di ocrelizumab su altri parametri, per esempio il numero di recidive manifestate dai partecipanti, la progressione della disabilità e il livello di danno al cervello misurato mediante risonanza magnetica (RM)?

Che tipo di studio è stato?

Questo studio è stato uno studio “di fase IIIb”. Ocrelizumab era già stato valutato in persone con SM recidivante in due ampi studi “di fase III” e questo studio di fase IIIb è stato condotto per fornire ulteriori informazioni sul medicinale in studio. In questo studio, i partecipanti con SM recidivante-remittente hanno assunto ocrelizumab per consentire ai ricercatori di stabilire se il passaggio da altri medicinali per la SM a ocrelizumab abbia influito sull’attività della malattia. La maggior parte dei medicinali non era disponibile all’epoca di avvio dei precedenti studi su ocrelizumab, pertanto l’effetto di questi medicinali non era stato valutato in precedenza. Questo studio ha valutato anche la sicurezza di ocrelizumab in questa popolazione di pazienti.

Si è trattato di uno studio “in aperto” e “a braccio singolo”. Ciò significa che sia i partecipanti allo studio sia i medici dello studio sapevano quali medicinali stessero ricevendo i partecipanti.

Quando e dove è stato condotto lo studio?

Lo studio è stato iniziato a settembre 2016 ed è terminato a ottobre 2019. Questa sintesi è stata redatta dopo la conclusione dello studio.

Cronologia dello studio

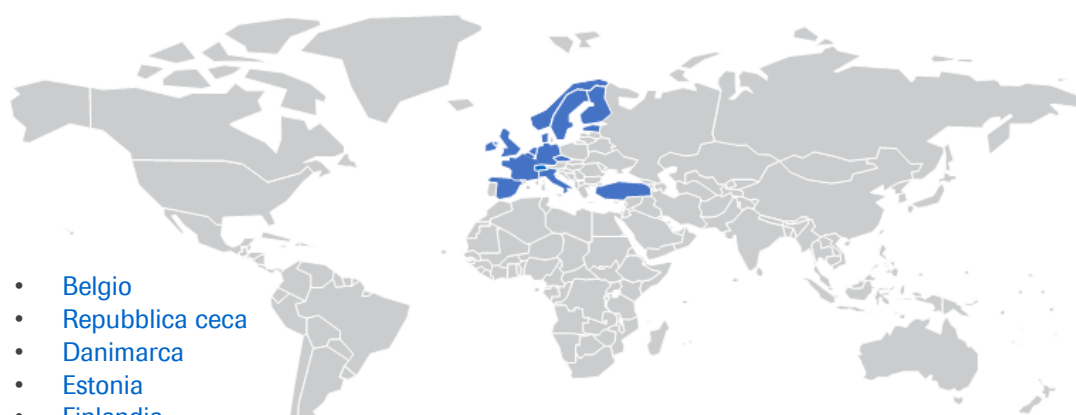
Settembre 2016

Inizio dello
studio
Il primo
paziente riceve
il medicinale
in studio

Ottobre 2019

Lo studio si è
concluso – sono
stati raccolti i
risultati finali

Lo studio è stato condotto presso 157 centri in 16 Paesi diversi.

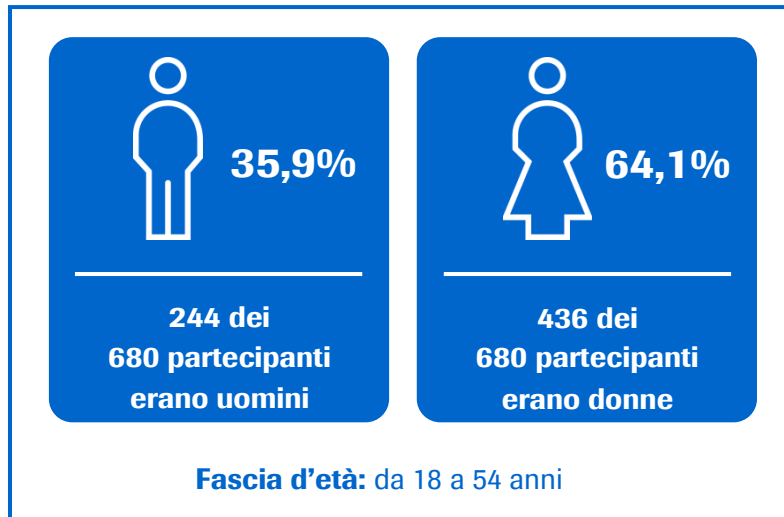


- Belgio
- Repubblica ceca
- Danimarca
- Estonia
- Finlandia
- Francia
- Germania
- Irlanda
- Italia
- Paesi Bassi
- Norvegia
- Spagna
- Svezia
- Svizzera
- Turchia
- Regno Unito

2. Chi ha preso parte a questo studio?

A questo studio hanno partecipato 681 adulti con SM. Un partecipante non ha ricevuto il trattamento e pertanto non ha proseguito lo studio.

I partecipanti avevano un'età compresa tra i 18 e i 54 anni. Allo studio ha partecipato un numero di donne maggiore rispetto agli uomini e ciò riflette il fatto che la SM colpisce più le donne degli uomini. Di seguito sono riportate maggiori informazioni sui partecipanti allo studio.



Hanno potuto partecipare allo studio le persone che:

- Avevano un'età compresa tra 18 e 55 anni.
- Presentavano forme recidivanti-remittenti di SM.
 - Le forme recidivanti di SM sono caratterizzate dal verificarsi di sintomi nuovi o dal peggioramento dei sintomi esistenti (recidive), seguiti da un periodo di miglioramento dei sintomi (remissione).
- Avevano la SM da più di 10 anni all'inizio dello studio.
- Avevano assunto un massimo di due trattamenti per la SM, che però non avevano dato i risultati sperati.
- Presentavano un punteggio compreso tra 0,0 e 4,0 sulla scala *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) allo screening. Questo strumento misura la disabilità fisica in persone con SM su una scala da 0 a 10.
 - Un punteggio più alto indica un livello di disabilità maggiore. Ad esempio, un punteggio EDSS di 0,0 significa che la SM non sta avendo conseguenze sulla persona colpita e un punteggio di 4,0 significa che la persona presenta una moderata disabilità che riguarda una parte delle normali funzioni (per es. occhi, equilibrio, vescica/intestino, memoria) e una disabilità più che minima in diverse altre, ma nessun problema nel camminare.
 - Tutti i partecipanti all'inizio dello studio presentavano un punteggio che indicava che la partecipazione non avrebbe provocato loro grosse difficoltà.

Non hanno potuto partecipare allo studio le persone che:

- Presentavano un'altra malattia del cervello o del midollo spinale.
- Erano in stato di gravidanza o in fase di allattamento.

3. Cosa è successo durante lo studio?

I partecipanti hanno assunto ocrelizumab ogni 24 settimane sotto forma di flebo (infusione) in una vena per l'intero periodo di trattamento in aperto di 96 settimane, per un massimo di quattro dosi. La prima dose di ocrelizumab è stata suddivisa in due infusioni separate, somministrate a distanza di 14 giorni l'una dall'altra.

Le misurazioni del punteggio EDSS e le valutazioni mediante RM sono state effettuate all'inizio dello studio e alle settimane 8 (solo RM), 24, 48 e 96.

In questo studio, una valutazione mediante RM è stata effettuata allo screening per fornire un riferimento dello stato della SM all'inizio dello studio; le valutazioni RM di base sono state poi ricalibrate dopo le prime 8 settimane di trattamento. Ciò significa che dopo 8 settimane di trattamento i risultati RM sono stati reimpostati e tutte le valutazioni successive sono state confrontate con la valutazione della settimana 8. Ciò è stato fatto per dare tempo a ocrelizumab di agire, riducendo l'attività della malattia nel cervello.

Quando lo studio è terminato, i partecipanti sono stati invitati a prendere parte a uno studio di estensione a lungo termine separato (detto LTE, dall'inglese *Long-Term Extension*) per consentire un'ulteriore valutazione del grado di azione di ocrelizumab e della sua sicurezza. Le persone che non hanno partecipato allo studio LTE hanno preso parte a uno studio di follow-up (cioè di osservazione) di 96 settimane per determinare la sicurezza.

Quando lo studio è terminato, ai partecipanti è stato chiesto di ripresentarsi al centro di studio per sottoporsi a ulteriori visite finalizzate alla verifica delle loro condizioni di salute generali. Di seguito sono presentate ulteriori informazioni su ciò che è accaduto nello studio.

4. Quali sono stati i risultati dello studio?

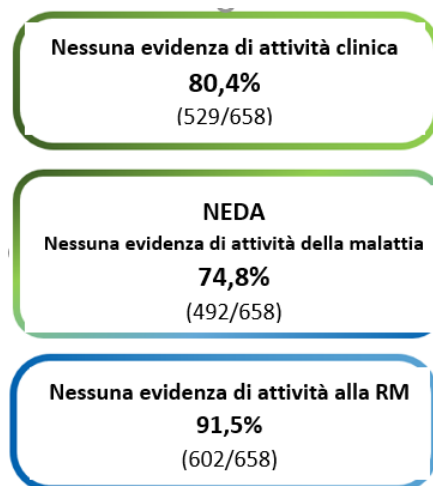
Domanda 1: quanti partecipanti non presentavano evidenze di attività della malattia dopo aver assunto ocrelizumab?

I ricercatori hanno valutato il numero di partecipanti senza evidenza di attività della malattia durante le 96 settimane del periodo di assunzione di ocrelizumab, dopo aver provato in precedenza ad assumere altri medicinali per la SM che non erano riusciti a ridurre l'attività della malattia.

L'evidenza di attività della malattia è stata valutata osservando le recidive cliniche, l'aumento della disabilità, l'attività infiammatoria e il danno cerebrale osservato agli esami di diagnostica per immagini.

Alla valutazione delle immagini cerebrali 8 settimane dopo l'inizio del trattamento, un elevato numero di partecipanti dell'intera popolazione in studio non presentava evidenze di attività della malattia.

- Il 74,8% dei partecipanti era senza evidenza di attività di malattia, definita come assenza di attività alla RM o di attività clinica, al termine del periodo di trattamento.
- L'80,4% dei partecipanti non presentava attività clinica (nessuna recidiva e nessuna progressione di malattia) e il 91,5% dei partecipanti non presentava attività alla RM.



I ricercatori hanno valutato anche il livello di attività della malattia nei periodi iniziali di 24 e 48 settimane.

- Il numero di persone senza evidenza di attività della malattia durante le prime 24 settimane era elevato, con l'87,1% dei partecipanti che non mostrava alcuna attività della malattia. Analogamente, durante le prime 48 settimane l'82,6% dei partecipanti non presentava evidenze di attività della malattia.

Domanda 2: che tipo di influenza hanno avuto le caratteristiche dei partecipanti allo studio, le modalità di rilevazione dell'attività della malattia e il numero e tipo di trattamenti che avevano ricevuto in precedenza sul numero di persone che hanno fatto osservare l'assenza di attività della malattia?

Un'altra informazione che i ricercatori hanno raccolto è stata l'influenza che hanno avuto le caratteristiche dei partecipanti sul numero di persone che hanno fatto osservare l'assenza di attività della malattia.

Il numero di persone senza evidenze di attività della malattia è risultato elevato in tutti i sottogruppi di partecipanti allo studio.

- L'assenza di attività della malattia è stata in assoluto più marcata tra i partecipanti che sono entrati nello studio perché presentavano un'attività della malattia agli esami cerebrali di diagnostica per immagini (80,6%).
- La percentuale di partecipanti che non presentavano evidenze di attività della malattia e che sono entrati nello studio per aver manifestato una recidiva durante l'assunzione di un'altra terapia per la SM è stata del 75,1%. Era invece del 70,5% la percentuale di partecipanti che sono entrati nello studio per recidiva unita ad attività rilevata agli esami di diagnostica per immagini.
- L'assenza di attività della malattia è stata osservata nel:
 - 77,2% dei partecipanti con un punteggio EDSS iniziale < 2,5
 - 78,2% dei partecipanti con massimo una recidiva prima di entrare nello studio
 - 75,8% dei partecipanti che aveva manifestato l'evento che ne ha determinato l'ingresso nello studio 6 o più mesi prima dell'inizio dello studio
 - 77,6% dei partecipanti che aveva precedentemente assunto un medicinale rispetto al 70,3% di quelli che ne avevano precedentemente assunti due.
- La percentuale più alta di partecipanti senza evidenza di attività della malattia dopo il passaggio a ocrelizumab è stata dell'81,1% e ha riguardato i partecipanti precedentemente trattati con medicinali a base di interferone (IFN). In confronto, il 68,9% dei partecipanti precedentemente trattati con fingolimod non ha mostrato evidenza di attività della malattia dopo essere passato al trattamento con ocrelizumab.

Domanda 3: qual è stato l'effetto di ocrelizumab su altri parametri, per esempio il numero di recidive manifestate dai partecipanti, la progressione della disabilità e il livello di danno al cervello?

I ricercatori hanno valutato anche l'azione di ocrelizumab su altri parametri.

- Uno di questi parametri è stato il punteggio EDSS.
 - Nel periodo di trattamento è stato rilevato un aumento solo lieve del punteggio EDSS medio e i punteggi si sono mantenuti bassi, con il 72,2% dei partecipanti che ha fatto rilevare una variazione del punteggio compresa tra 0,5 e -0,5 punti.
- Il miglioramento della disabilità è stato definito come una riduzione del punteggio EDSS di almeno 0,5.
 - Il 14,4% dei partecipanti ha fatto osservare miglioramenti del livello di malattia nel periodo di trattamento.
- Il peggioramento della disabilità è stato definito come un aumento del punteggio EDSS di almeno 0,5.
 - Il 13,4% dei partecipanti ha fatto osservare un peggioramento della malattia nel periodo di trattamento.

- Il miglioramento della disabilità confermato 24 settimane dopo la misurazione iniziale è stato definito come una riduzione del punteggio EDSS di almeno 1,0.
 - Il 17,3% dei partecipanti (con un punteggio EDSS iniziale ≥ 2) ha fatto registrare miglioramenti del livello di malattia.
- Le recidive sono state definite dal protocollo come insorgenza di nuovi sintomi di SM o peggioramento dei sintomi esistenti.
- Più dell'89% dei partecipanti non presentava recidiva al termine dello studio.

Infine, i ricercatori hanno valutato l'influenza del trattamento con ocrelizumab sul danno cerebrale osservato alla RM.

- Analizzando i diversi tipi di cicatrici che possono formarsi nel cervello a causa della SM, la maggior parte dei partecipanti non ha fatto osservare un danno al cervello da 24 settimane dopo l'inizio dello studio alla fine del periodo di studio.

È possibile reperire informazioni su tutti gli altri risultati nei siti web riportati al termine della presente sintesi (vedere paragrafo 8).

5. Quali sono stati gli effetti indesiderati?

Gli effetti indesiderati (chiamati anche "reazioni avverse") sono problemi medici non desiderati (come il mal di testa) che si verificano durante lo studio.

- Sono descritti nella presente sintesi laddove il medico dello studio li ha ritenuti correlati ai trattamenti somministrati nello studio.
- Non tutte le persone coinvolte nello studio hanno manifestato tutti gli effetti indesiderati descritti.

Nelle sezioni che seguono sono riportati gli effetti indesiderati gravi e comuni.

Effetti indesiderati gravi

Un effetto indesiderato è ritenuto grave se mette in pericolo la vita, richiede cure in ospedale o provoca problemi duraturi.

Durante questo studio, 49 partecipanti su 680 (7,2%) hanno manifestato almeno un effetto indesiderato grave, tra cui problemi mentali, dell'umore o del comportamento (0,4%), problemi al cervello e al sistema nervoso (0,1%), problemi al cuore (0,1%), problemi alle ossa, ai muscoli e ad altri tessuti (0,1%), problemi ai vasi sanguigni e alla circolazione (0,1%), e problemi al fegato (0,1%).

È stato registrato un decesso (suicidio).

Durante lo studio, alcuni partecipanti hanno deciso di smettere di prendere il medicinale che stavano assumendo a causa degli effetti indesiderati:

- 7 partecipanti su 680 (1%) hanno smesso di prendere il medicinale loro assegnato a causa di effetti indesiderati.

Effetti indesiderati più comuni

Durante questo studio, un totale di 606 partecipanti (89,1%) ha riferito almeno un effetto indesiderato. La maggior parte dei partecipanti (77,2%) ha manifestato un effetto indesiderato di gravità massima lieve o moderata; tali effetti indesiderati sono stati simili a quelli osservati in altri studi su ocrelizumab.

Nella tabella che segue sono riportati gli effetti indesiderati più comuni.

Effetti indesiderati più comuni riferiti in questo studio	Partecipanti che hanno assunto ocrelizumab (680 persone in totale)
Reazione associata all'infusione	43,2% (294 su 680)
Rigonfiamento delle vie aeree di naso e gola – ciò che è comunemente chiamato "raffreddore"	30,9% (210 su 680)
Mal di testa	22,6% (154 su 680)
Influenza	13,5% (92 su 680)
Un'infezione che colpisce il rene, la vescica o i condotti che trasportano l'urina all'esterno del corpo (infezione delle vie urinarie o IVU)	10,3% (70 su 680)

Altri effetti indesiderati

È possibile trovare informazioni su altri effetti indesiderati (non riferiti nelle sezioni precedenti) sui siti web elencati al termine della presente sintesi (vedere paragrafo 8).

6. In che modo questo studio ha aiutato la ricerca?

Le informazioni presentate in questa sezione provengono da uno studio in aperto e a braccio singolo condotto su 681 persone con SM recidivante-remittente. Questi risultati hanno aiutato i ricercatori ad acquisire maggiori informazioni sulla SM e su ocrelizumab. I risultati di questo studio mostrano che nella maggior parte dei partecipanti che hanno assunto ocrelizumab dopo aver preso in precedenza altri medicinali l'attività della malattia si è ridotta, in base all'analisi di parametri di RM e clinici.

Complessivamente i risultati di questo studio hanno dimostrato che ocrelizumab è stato in grado di ridurre l'attività della malattia nella maggior parte dei partecipanti con SM recidivante-remittente che non riuscivano a trattare adeguatamente la loro SM con altri medicinali. Il livello di assenza di attività della malattia è stato elevato in tutti i tipi (sottogruppi) di partecipanti allo studio e non è dipeso dal tipo di medicinali assunti in precedenza. Il profilo degli effetti indesiderati emerso da questo studio è lo stesso osservato in precedenza in altri studi condotti con ocrelizumab e aggiunge ulteriori dati alle informazioni complessive sulla sicurezza di ocrelizumab come terapia per le persone con SM.

Lo studio presentava il limite di essere in aperto e a braccio singolo, ossia tutti i partecipanti sapevano che medicinale stavano assumendo e non sono stati somministrati altri medicinali con cui confrontare gli effetti di ocrelizumab.

Nessun singolo studio può dirci tutto dei rischi e dei benefici di un medicinale. Per scoprire tutto ciò che abbiamo bisogno di sapere è necessario esaminare molte persone in molti studi. I risultati di questo studio potrebbero essere diversi da quelli di altri studi condotti con lo stesso medicinale.

- Ciò significa che non deve prendere una decisione sulla base di questa singola sintesi; La invitiamo a parlare sempre con il Suo medico prima di prendere qualsiasi decisione sul Suo trattamento.

7. Sono in programma altri studi?

Sono in corso altri studi per valutare la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di ocrelizumab.

8. Dove si possono ottenere informazioni supplementari?

È possibile ottenere ulteriori informazioni su questo studio nei siti web elencati di seguito:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02861014>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-005597-38>
- <https://forpatients.roche.com/en/trials/neurodegenerative-disorder/multiple-sclerosis/a-study-of-ocrelizumab-in-participants-with-relapsing-r-56554.html>

Se desidera maggior informazioni sui risultati di questo studio, il titolo completo della relativa pubblicazione scientifica è il seguente: *Ocrelizumab Phase IIIb efficacy and safety: Results from the CASTING study in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis with suboptimal response to prior disease-modifying therapies* (Dati di efficacia e sicurezza di fase IIIb su ocrelizumab: risultati dello studio CASTING condotto in pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente e risposta subottimale alle precedenti terapie modificanti la malattia). Gli autori della pubblicazione scientifica sono: P Vermersch, C Oreja-Guevara, A Siva, B Van Wijmeersch, H Wiendl e altri.

Chi posso contattare se ho domande su questo studio?

Se ha ulteriori domande dopo aver letto la presente sintesi:

- Visiti la piattaforma ForPatients e compili il modulo di contatto all'indirizzo <https://forpatients.roche.com/en/trials/neurodegenerative-disorder/multiple-sclerosis/a-study-of-ocrelizumab-in-participants-with-relapsing-r-56554.html>
- Contatti un rappresentante presso l'ufficio Roche locale.

Se ha partecipato allo studio e ha domande sui risultati:

- Si rivolga al medico o al personale dello studio presso l'ospedale o la clinica dello studio.

Se ha domande sul Suo trattamento:

- Si rivolga al medico responsabile del Suo trattamento.

Chi ha organizzato e sovvenzionato questo studio?

Questo studio è stato organizzato e sovvenzionato da F. Hoffmann-La Roche Ltd., con sede legale a Basilea, Svizzera.

Titolo completo dello studio e altre informazioni per l'identificazione

Il titolo completo di questo studio è il seguente: *A study of ocrelizumab in participants with relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) who had a suboptimal response to an adequate course of disease-modifying treatment (DMT)* (Studio sull'uso di ocrelizumab in partecipanti con sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR) con risposta subottimale a un adeguato ciclo di trattamento modificante la malattia (DMT)).

Lo studio è chiamato anche "CASTING".

- Il numero del protocollo di questo studio è MA30005.
- Il numero identificativo di questo studio su ClinicalTrials.gov è NCT02861014.
- Il numero EudraCT di questo studio è 2015-005597-38.