

# Le nuove opzioni terapeutiche per il paziente affetto da sclerosi multipla

**Sabrina Fabbri**

Divisione di Neurologia, Ospedale P.A. Micone, Genova Sestri Ponente, ASL3 genovese

## Introduzione

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia infiammatoria e degenerativa a carico del sistema nervoso centrale (SNC). Il decorso di malattia può essere molto variabile in relazione soprattutto alla prevalenza degli aspetti infiammatori o degli aspetti degenerativi: nel primo caso la storia di malattia sarà caratterizzata da ricadute (SM-R), nel secondo caso l'aspetto più rilevante sarà la progressione di disabilità nel tempo (SM-PP o SM-SP). Nell'ambito delle forme di SM ad andamento progressivo, inoltre, si possono avere malattie in cui persiste attività infiammatoria riconoscibile clinicamente e al *neuroimaging*: si parla allora di SM ad andamento progressivo con esacerbazioni (SM-PE). La storia dei farmaci utilizzati per la SM inizia con l'uso degli steroidi e di farmaci immunomodulanti/immunosoppressori mutuati da altre patologie disimmuni croniche (ciclofosfamide, azatioprina, methotrexate). La vera rivoluzione nella gestione della malattia è stato l'avvento degli

interferoni (anni '90), che ha permesso di modificare la storia dei pazienti affetti da SM (soprattutto SM-R con attività infiammatoria lieve e moderata) con un contenuto rischio di effetti collaterali (AEs, *Adverse Events*) nel medio e lungo termine. Nel corso degli ultimi decenni è cresciuto il numero dei farmaci *disease-modifying* (DMDs), la quasi totalità dei quali dedicata alle forme di SM-R; ad oggi è dunque possibile offrire ai pazienti affetti da SM una terapia personalizzata, in relazione alle caratteristiche di "aggressività" di malattia e personali del paziente, con ottimizzazione dell'equilibrio tra rischi e benefici. Nel corso degli ultimi due anni sono state approvate, prima da EMA e successivamente da AIFA, due innovative terapie dedicate alla SM: ocrelizumab e cladribina.

## Cladribina

Cladribina è un analogo nucleosidico della desossiadenosina, la cui forma fosforilata (2-clorodeossiadenosina trifosfato, Cd-ATP) è particolarmente

te attiva a livello dei linfociti. Cd-ATP si accumula, infatti, all'interno dei linfociti B e T inducendone l'apoptosi, determinando dunque una rilevante deplezione linfocitaria<sup>(1,2)</sup>.

A causa di una diversa espressione tra gli enzimi di degradazione e gli enzimi di fosforilazione della forma non attiva del farmaco a livello delle diverse popolazioni cellulari, le cellule del sistema immunitario innato sono meno colpite rispetto a quelle del sistema immunitario acquisito. La somministrazione orale di cladribina determina una persistente linfopenia di grado 3 (500-200 cell/mm<sup>3</sup>) o 4 (<200 cell/mm<sup>3</sup>), che si esplica in particolare a livello dei linfociti B CD19+, delle cellule *Natural Killer* CD16+/CD56+ e dei linfociti T (soprattutto CD4+). L'efficacia e la sicurezza di cladribina sono state valutate dagli studi di fase 3 CLARITY, studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, coinvolgente 1.326 pazienti e della durata di 96 settimane, e CLARITY *Extension*, studio di estensione dedicato ai pazienti ( $n=806$ ) che ave-

vano completato lo studio precedente, consistente di un braccio placebo e di un braccio di trattamento attivo con cladribina 3,5 mg/kg per la durata di 96 settimane.

Lo studio CLARITY<sup>(3)</sup> consisteva in tre bracci di trattamento: placebo, cladribina 3,5 mg/kg e cladribina 5,25 mg/kg. L'*endpoint* primario era il tasso di ricaduta annualizzato (ARR), mentre *endpoint* secondari erano le ricadute, la progressione della disabilità, gli aspetti di *neuroimaging* e la sicurezza in termini di reazioni avverse ed in particolare di eventi avversi seri. I pazienti trattati con cladribina 3,5 mg/kg hanno presentato miglioramenti statisticamente significativi in termini di ARR, in particolare 0,14 vs 0,33 del placebo, con una riduzione relativa di ARR a 96 settimane del 57,6% rispetto al placebo. Inoltre, nei due gruppi di trattamento attivo, si è osservato un miglioramento statisticamente significativo nella percentuale dei pazienti liberi da disabilità a 96 settimane (79,7% vs 60,9% del placebo) e nel tempo di progressione dell'EDSS confermato a 3 e a 6 mesi. Nei pazienti trattati con cladribina 3,5mg/kg, è stata osservata anche una riduzione relativa dell'86% del numero di lesioni Gd+ in T1 ed una riduzione relativa del 73% del numero medio di lesioni attive in T2 alla RMN encefalica. Dosi cumulative più alte di cladribina non hanno portato ad alcun beneficio aggiuntivo, ma sono state associate ad una maggiore incidenza di linfopenia di grado 3 e 4.

Lo studio CLARITY *Extension*<sup>(4,5)</sup> è stato disegnato con un *endpoint* primario di sicurezza, con particolare attenzione ai pazienti con linfocitopenia di grado 3 e 4, agli AEs e all'incidenza di infezioni da *herpes zoster* e di neoplasie. In termini di efficacia (*endpoint* secondario), ha confermato

la persistenza a 3 e a 4 anni dell'effetto sulla riduzione delle recidive e sulla riduzione della progressione della disabilità nei pazienti trattati con cladribina 3,5 mg/kg.

Lo studio ORACLE-MS<sup>(6)</sup> è uno studio clinico randomizzato di fase 3, multicentrico, controllato con placebo, che ha indagato a 96 settimane l'effetto di cladribina sulla conversione a SM clinicamente definita dopo il primo evento demielinizzante. La conversione a SM clinicamente definita, secondo i criteri di McDonald del 2005, è avvenuta nel 49% dei pazienti nel gruppo trattato con cladribina 5,25 mg/kg, nel 54% dei pazienti nel gruppo trattato con cladribina 3,5 mg/kg e nell'82% dei pazienti nel gruppo placebo. Alla fine dello studio, la percentuale cumulativa della probabilità di conversione a SM clinicamente definita durante il doppio cieco è stata del 51,4% per cladribina 5,25 mg/kg, del 56% per cladribina 3,5 mg/kg e dell'87,1% per il placebo. Cladribina (ad entrambi i dosaggi) è stata associata a un numero mediano significativamente inferiore di lesioni nuove o persistenti captanti gadolinio in T1, lesioni nuove o ingrandite in T2 e di lesioni uniche combinate per paziente per scansione, rispetto al placebo. Questi risultati di *neuroimaging* sono coerenti con i risultati dello studio CLARITY.

Gli eventi avversi più comuni legati a cladribina sono linfopenia ed infezioni virali, per lo più da *herpes zoster*; possono verificarsi inoltre eruzioni cutanee, neutropenia ed infezioni opportunistiche. L'incidenza degli AEs gravi nello studio CLARITY è stata dell'8,4% nel gruppo trattato con cladribina 3,5mg/kg, del 9% nel gruppo trattato con cladribina 5,25 mg/kg e del 6,4% nel gruppo placebo, trattandosi per lo più di infezioni o infe-

zioni. Nessuna delle infezioni nei gruppi trattati degli studi CLARITY e CLARITY *Extension* ha portato alla sospensione del trattamento. Nello studio ORACLE-MS non sono stati notati aumenti significativi del rischio di AEs, ed in particolare di AEs gravi rispetto al placebo: quelli più frequentemente riportati sono stati linfopenia, cefalea ed aumento dei livelli sierici di creatina fosfochinasi. Negli studi suddetti sono stati osservati casi di neoplasie la cui incidenza rientra nel *range* di riferimento per la popolazione generale.

Un'analisi integrata<sup>(7)</sup> di sicurezza condotta sui pazienti inclusi negli studi registrativi, nello studio ORACLE-MS e nel registro PREMIERE (studio prospettico osservazionale), ha evidenziato che il profilo di AEs di cladribina al dosaggio di 3,5 mg/kg in monoterapia è ben caratterizzato, la linfopenia è un evento atteso in relazione al meccanismo d'azione intrinseco del farmaco, i casi di *herpes zoster* si verificano più frequentemente nei pazienti che sviluppano linfopenia di grado 3 e 4, non sono riportati *cluster* di tumori maligni con eziologia comune, né casi di tumori ematologici solitamente associati all'immunosoppressione.

Per quanto riguarda la gravidanza è necessario adottare, nelle donne in età fertile e negli uomini trattati, misure contraccettive durante l'intero trattamento con cladribina e per almeno 6 mesi successivi all'assunzione dell'ultima dose. Cladribina, inibendo la sintesi del DNA, è un farmaco potenzialmente teratogeno che si è dimostrato embriofetale quando somministrato in topi in gravidanza e teratogeno, sia nei topi che nei conigli. In Italia cladribina è stata approvata da AIFA per il trattamento dei pazienti adulti affetti da SM-R ad alta attivi-

tà, secondo le seguenti caratteristiche cliniche o di diagnostica per immagini: pazienti con 1 recidiva nell'anno precedente e almeno 1 lesione Gd+ in T1 o 9 o più lesioni in T2 durante la terapia con altri DMDs e pazienti con 2 o più recidive nell'anno precedente, in trattamento con DMDs o meno. È disponibile in Italia a seguito della pubblicazione in Gazzetta Ufficiale del 24 gennaio 2018; da marzo 2019 è inserita nella classe di rimborsabilità A.

Cladribina compresse si utilizza per via orale al dosaggio totale di 3,5 mg/kg in 2 anni, somministrato in due cicli annuali di trattamento: ogni ciclo consiste in due settimane, una all'inizio del primo mese e una all'inizio del secondo mese dell'anno di trattamento. Ogni settimana di trattamento consiste in 4 o 5 giorni in cui il paziente assume una singola dose giornaliera (10 mg o 20 mg) a seconda del peso corporeo (Fig. 1).

Dopo il completamento dei 2 cicli di trattamento, negli anni 3 e 4 non è necessario un ulteriore trattamento con il farmaco. L'assunzione per via orale di cladribina per 16/20 giorni in 2 anni ha mostrato infatti un'efficacia sostenuta fino a 4 anni.

## Ocrelizumab

Ocrelizumab è un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato che si lega selettivamente alle cellule B esprimenti il CD20.

Il CD20 è un antigene di superficie presente nelle cellule pre-B, nelle cellule B mature e nelle cellule B memoria, ma non espresso a livello delle cellule staminali linfoidi e delle plasmacellule: questo permette ad ocrelizumab un'azione di deplezione selettiva che non coinvolge l'immunità innata e le cellule T. A livello ematico si osserva, infatti, una rapida deplezione delle cellule CD19+ entro



Figura 1. Modalità di somministrazione di Cladribina.

14 giorni dal trattamento, effetto sostenuto per l'intera durata della terapia con ocrelizumab<sup>(8)</sup>; la capacità di ricostituzione delle cellule B e l'immunità umorale preesistente sono invece preservate<sup>(9,10)</sup>.

L'efficacia e la sicurezza di ocrelizumab sono state valutate in due studi clinici multicentrici internazionali (OPERA I e OPERA II)<sup>(11)</sup>, in doppio cieco, con controllo attivo (IFNβ-1a 44 mcg sc), condotti in pazienti con forme recidivanti di SM ed evidenza di attività di malattia (dal punto di vista clinico e radiologico) nei due anni precedenti. In entrambi gli studi, coinvolgenti rispettivamente 821 ed 835 pazienti, ocrelizumab ha ridotto significativamente l'ARR (*endpoint* primario di OPERA I ed OPERA II) del 46% e del 47% rispetto al comparatore attivo. In entrambi gli studi sono stati soddisfatti anche gli *endpoint* secondari, come la riduzione significativa del rischio di progressione di disabilità a 12 settimane (9,8% vs 15,2% dell'IFN), la proporzione dei pazienti liberi da ricadute a 96 settimane (OPERA I 80,4% vs 66,7% dell'IFN, OPERA II 78,9% vs 64,3% dell'IFN) e la propor-

zione di pazienti con nessuna evidenza di attività di malattia a 96 settimane (OPERA I 48% vs 29% dell'IFN, OPERA II 48% vs 25% dell'IFN).

Infine, ocrelizumab ha significativamente soddisfatto gli *endpoint* di *neuroimaging*, in termini di riduzione relativa del numero di nuove lesioni Gd+ in T1, del numero di lesioni iperintense in T2 nuove e/o in espansione, della perdita di volume cerebrale. L'efficacia e la sicurezza di ocrelizumab sono state valutate inoltre in uno studio clinico randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto in pazienti con SM primariamente progressiva (ORATORIO)<sup>(12)</sup> con attività di malattia. I principali criteri di inclusione erano: età compresa tra 18 e 55 anni, punteggio EDSS allo *screening* compreso tra 3,0 e 6,5, durata della malattia dall'insorgenza di sintomi di SM inferiore a 10 anni nei pazienti con punteggio EDSS allo *screening* ≤ 5,0 o inferiore a 15 anni nei pazienti con punteggio EDSS allo *screening* > 5,0. Per quanto riguarda l'attività di malattia, è stata utilizzata l'evidenza di attività infiammatoria al *neuroimaging*.

L'endpoint primario di questo studio, coinvolgente 732 pazienti, era di valutare l'efficacia del farmaco nel contrastare la progressione della disabilità confermata per 12 settimane: ocrelizumab ha ridotto il rischio di progressione della disabilità del 24% rispetto al placebo.

Questo risultato si è mantenuto anche a 24 settimane (endpoint secondario) con una riduzione del rischio del 25% rispetto al placebo. Infine, per quanto riguarda gli endpoint di RMN, ocrelizumab ha diminuito il volume delle lesioni T2 iperintense rispetto al basale (-3,4% rispetto a +7,4% del placebo) e ha ridotto il tasso di perdita di volume cerebrale del 17,5% rispetto al placebo.

Gli eventi avversi più comuni legati ad ocrelizumab sono: reazioni correlate all'infusione (IRR, *infusion-related reaction*), infezioni delle alte vie respiratorie ed infezioni erpetiche. Le IRR sono dovute al rilascio di citochine e/o altri mediatori chimici e si verificano con maggiore frequenza durante la prima infusione; possono essere lievi (*rash*, prurito, piressia, cefalea, etc.) o severe (ipotensione, orticaria, edema faringeo o laringeo, etc.) e si manifestano in genere entro 24 ore dall'infusione. Per minimizzare la frequenza e la gravità delle IRR, i pazienti ricevono una premedicazione con steroide ed antistaminico. Negli studi con comparatore attivo, i pazienti trattati con ocrelizumab hanno manifestato maggiori IRR rispetto ai pazienti trattati con IFN (34,3% vs 9,7%). Le infezioni sono state riportate nel 56,9% dei pazienti trattati con ocrelizumab e nel 54,3% dei pazienti trattati con IFN nello studio OPERA I, nel 60,2% dei pazienti trattati con ocrelizumab e nel 52,5% dei pazienti trattati con IFN in OPERA II. Le infezioni più comuni sono state a carico delle alte vie re-

spiratorie, naso-faringiti ed infezioni delle vie urinarie. Infezioni serie sono state riportate nell'1,3% dei pazienti trattati con ocrelizumab e nel 2,9% dei pazienti trattati con IFN. Non sono state riportate infezioni opportunistiche. Infezioni da *herpes virus* (da lievi a moderate) sono state riportate nel 5,9% dei pazienti trattati con ocrelizumab e nel 3,4% dei pazienti trattati con IFN. Al termine delle 96 settimane degli studi OPERA I e OPERA II sono state riportate neoplasie nello 0,5% dei pazienti trattati con ocrelizumab e nello 0,2% dei pazienti trattati con IFN.

Nello studio ORATORIO la percentuale di pazienti che ha presentato almeno un AE è stata decisamente più elevata in entrambi i gruppi: 95,1% in ocrelizumab e 90% in placebo. AEs seri sono stati riportati nel 20,4% dei pazienti trattati con ocrelizumab e nel 22,2% dei pazienti ricevuti placebo. L'evento avverso più frequente sono state le IRR: 39,9% con ocrelizumab e 25,5% con placebo.

Infezioni sono state riportate nel 71,4% dei pazienti trattati con ocrelizumab e nel 69,9% dei pazienti trattati con placebo; le più comuni sono state naso-faringiti, infezioni urinarie, influenza ed infezioni delle alte vie respiratorie. Infezioni da *herpes virus*, da lievi a moderate, sono state maggiori nel gruppo ocrelizumab (2,3%) rispetto al gruppo placebo (0,4%).

Infezioni serie sono state molto simili tra i due gruppi: 6,2% nel gruppo ocrelizumab e 5,9% nel gruppo placebo. Neoplasie sono state riportate nel 2,3% dei pazienti trattati con ocrelizumab e nello 0,8% dei pazienti del gruppo placebo.

Per quanto riguarda la gravidanza è necessario adottare misure contraccettive durante l'intero trattamento con ocrelizumab e per almeno 12

mesi successivi all'ultima somministrazione. Ocrelizumab infatti è un anticorpo monoclonale umanizzato di un sottotipo di immunoglobulina G1 potenzialmente in grado di attraversare la barriera placentare. I dati relativi all'uso in donne in gravidanza sono in numero limitato: in neonati nati da madri esposte ad altri anticorpi anti-CD20 in gravidanza sono state riferite deplezione transitoria delle cellule B periferiche e linfocitopenia. Gli studi di tossicità embrio-fetale sugli animali non indicano effetti teratogeni. Gli studi sullo sviluppo pre- e post-natale in animali esposti hanno mostrato una possibile tossicità riproduttiva. In Italia ocrelizumab è stato approvato da AIFA per il trattamento di pazienti adulti affetti da forme SM-R con malattia attiva definita in base alle caratteristiche cliniche o radiologiche e per il trattamento di pazienti adulti affetti da SM-PP in fase precoce in termini di durata della malattia e di livello di disabilità, con caratteristiche radiologiche tipiche di attività infiammatoria.

Il medicinale è disponibile in Italia a seguito della pubblicazione in Gazzetta Ufficiale del 27 aprile 2018. Da settembre 2018 è inserito nella classe di rimborsabilità H. Ocrelizumab si utilizza per via endovenosa: la dose iniziale di 600 mg è somministrata mediante due diverse infusioni endovenose, la prima da 300 mg seguita, a distanza di due settimane, dalla seconda infusione da 300 mg. Le dosi successive vengono somministrate mediante singola infusione endovenosa da 600 mg ogni 6 mesi (Fig. 2).

## Discussione

Nel panorama dei DMDs, cladribina e ocrelizumab rappresentano un'importante innovazione dal punto di vista della sicurezza e dell'efficacia.

Classicamente, infatti, i DMDs sono stati classificati come terapie di I e di II-III linea, in relazione alle indicazioni AIFA ed al loro profilo di efficacia e sicurezza.

I DMDs di prima linea sono in genere approvati come terapia di avvio per i pazienti affetti da SM recidivante e sono caratterizzati da un'efficacia media (valutata in termini di ARR e di non evidenza di attività di malattia - NEDA) e da limitati effetti collaterali. A questa classe appartengono: interferoni, glatiramer acetato, dimetilfumarato e teriflunomide.

DMDs di II e III linea sono invece caratterizzati da un'efficacia maggiore ma spesso dalla presenza di AEs più impegnativi dal punto di vista della prevenzione e/o della gestione; questi farmaci, infatti, sono approvati da AIFA come terapie da scegliere in caso di fallimento di una o più terapie di I linea o come terapia di avvio in quei casi di malattia particolarmente aggressiva.

Cladribina ed ocrelizumab rappresentano invece due terapie caratterizzate da elevata efficacia in termini di ARR, progressione di disabilità e criteri di *neuroimaging* e da un basso impatto in termini di effetti collaterali, elementi che li collocano effettivamente in una posizione nuova nel panorama dei DMDs.

In termini di AEs, al momento non sono segnalati particolari *alert* in termini di infezioni (ad esempio leucoencefalopatia multifocale progressiva -PML) o di neoplasie.

Cladribina è un farmaco dall'attività induttiva e dall'estrema facilità di utilizzo, dedicata in particolare ai pazienti con forme di SM-R con moderata ed elevata attività di malattia. Un indubbio vantaggio è rappresentato dalla sua posologia, che permette una somministrazione per via orale

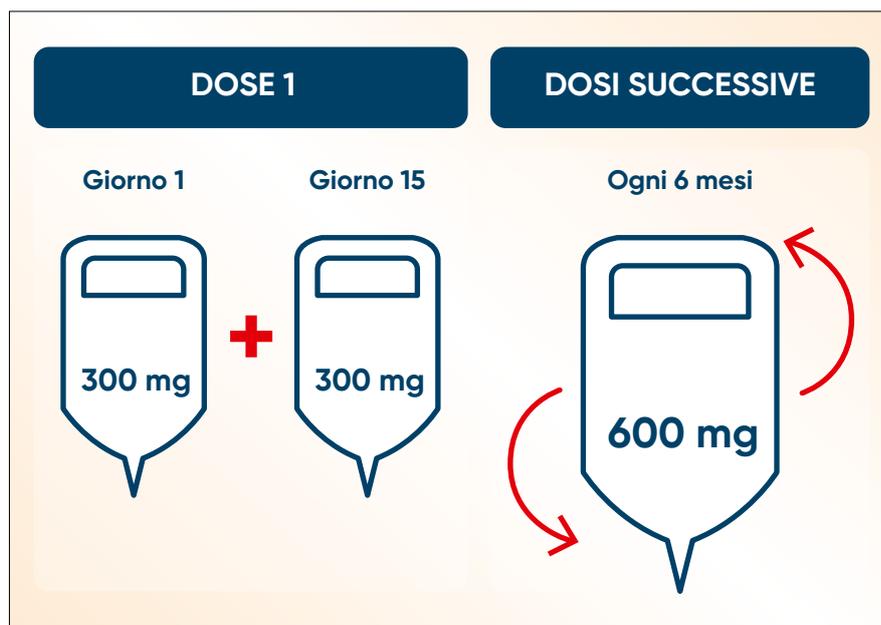


Figura 2. Modalità di somministrazione di Ocrelizumab.

di soli 8-10 giorni l'anno per 2 anni con un'efficacia sostenuta per almeno 4 anni. Questa rivoluzionaria modalità di somministrazione potrebbe quindi portare ad una migliore aderenza alla terapia e dunque ad un miglioramento del controllo di malattia a lungo termine.

Altro elemento da sottolineare è sicuramente il basso di carico di monitoraggio che cladribina richiede dopo il suo avvio, sostanzialmente il controllo della conta linfocitaria nel tempo e prima della somministrazione all'anno 2. I due anni dopo il termine dei due cicli completi di cladribina, in cui il paziente non deve effettuare alcuna terapia, possono rappresentare un momento importante nella vita dei pazienti, ad esempio per programmare una gravidanza.

Ocrelizumab rappresenta il primo trattamento anti-CD20 approvato per la SM e i dati di letteratura in termini di efficacia e di sicurezza hanno confermato e superato i risultati ottenuti durante l'utilizzo *off label* di altri anticorpi anti-CD20 come rituximab. La somministrazione endovenosa semestrale rappresenta un importante

elemento in grado di favorire la compliance e l'aderenza alla terapia. Anche per ocrelizumab i monitoraggi paraclinici richiesti durante il trattamento sono limitati e di *routine*. Elemento innovativo è sicuramente l'indicazione di ocrelizumab per le forme di SM-PP che mostrino attività di malattia al *neuroimaging*: ciò consente di offrire una valida opzione terapeutica per una categoria di pazienti in passato spesso non trattata.

Ulteriore elemento "di rottura" rispetto agli altri DMDs è l'azione, predominante per cladribina e selettiva per ocrelizumab, sulle cellule B. Ciò pone ancor più l'attenzione sul ruolo dei linfociti B nella patogenesi della SM, tradizionalmente considerata invece una patologia strettamente legata alle cellule T.

Concludendo, l'avvento di questi due nuovi farmaci rappresenta a tutti gli effetti una rivoluzione nel panorama dei DMDs dedicati alla SM, auspicabili "genitori" di una nuova categoria farmacologica di terapie ad elevata attività e bassi AEs, che garantiscano un approccio personalizzato al singolo paziente ■

## Bibliografia

1. Carson DA, Wasson DB, Taetle R, Yu A. Specific toxicity of 2-chlorodeoxyadenosine toward resting and proliferating human lymphocytes. *Blood*. 1983;62(4):737-43.
2. Liliemark J. The clinical pharmacokinetics of cladribine. *Clin Pharmacokinetics* 1997;32(2):120-31.
3. Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al; CLARITY Study Group. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362(5):416-26.
4. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler*. 2018;24(12):1594-604.
5. Comi G, Cook S, Rammohan K, et al. Long-term effects of cladribine tablets on MRI activity outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the CLARITY Extension study. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018;11:1756285617753365.
6. Leist TP, Comi G, Cree BA, et al; oral cladribine for early MS (ORACLE MS) Study Group. Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Neurol*. 2014;13(3):257-67.
7. Cook S, Leist T, Comi G, et al. Safety of Cladribine Tablets in the Treatment of Patients with Multiple Sclerosis: an integrated analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;29:157-67.
8. 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.
9. DiLillo DJ, Hamaguchi Y, Ueda Y, et al. Maintenance of long-lived plasma cells and serological memory despite mature and memory B cell depletion during CD20 immunotherapy in mice. *J Immunol*. 2008;180(1):361-71.
10. Kappos L, Li D, Calabresi PA, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2011;378(9805):1779-87.
11. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al; OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376(3):221-34.
12. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al; ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376(3):209-20.

IT/NONNI/0719/0022 - 08/07/2019

**SITO WEB**  
Informazioni, materiali, esperienze e consigli utili a supporto della terapia e della qualità di vita.

**TEAM**  
Infermieri qualificati disponibili 6 giorni a settimana al Numero Verde 800 44 44 22 (lun-sab; 8.00-20.00).

**APP**  
Personalizzabile in base al regime di trattamento di ogni paziente, con promemoria per la terapia e gli appuntamenti, video informativi e materiali utili.

**PROGRAMMA**  
Un supporto a 360°, personalizzabile e multicanale, al fianco del paziente e del Centro SM.

**adveva**  
PER LE PERSONE A CUI È STATO PRESCRITTO REBIF®

Da sempre  
ti siamo vicini.  
**Ora, ancora di più.**

Dall'esperienza maturata con il servizio Rebinfo nasce **adveva**®, il nuovo programma di supporto personalizzato e multicanale di Merck dedicato ai pazienti in trattamento con Rebif®: un aiuto concreto per l'aderenza al trattamento e le sfide quotidiane.

**Al fianco del paziente e del centro SM.**