

Natalizumab e sclerosi multipla: alcune considerazioni sul profilo rischio-beneficio

Riassunto

Il natalizumab (Tysabri®) è un anticorpo monoclonale indicato come seconda linea nel trattamento della forma recidivante remittente della sclerosi multipla (SM-RR), dopo un ciclo adeguato e completo di terapia con interferone beta e, in prima linea, nelle forme più aggressive di SM-RR.

La registrazione da parte dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) prevede l'impegno della ditta produttrice a condurre un programma di informazione specifico presso gli operatori sanitari. L'Agenzia Italiana del Farmaco intende contribuire a tale mandato con un aggiornamento critico sul farmaco. In tale contesto, sono presentate alcune considerazioni sulle difficoltà ad individuare un soggetto non responder all'interferone beta e sul profilo rischio-beneficio del natalizumab.

Abstract

The natalizumab (Tysabri®) is a monoclonal antibody that is indicated as second line therapy for the clinical form of relapsing multiple sclerosis (MS-RR) after a complete and adequate cycle of therapy with beta interferon and as first line in more aggressive forms of MS-RR.

The drug registration at European Medicines Agency (EMA) provides for carrying out a programme of specific information to health professionals by the marketing authorisation holder. Italian Medicines Agency's intention is to contribute to this mandate with a critical updating on drug data. In this context, some considerations regarding difficulties to identify non responders subject to beta interferon and on risk-benefit profile of natalizumab are presented.

Introduzione

Il natalizumab è un anticorpo monoclonale ricombinante che si lega all' α -integrina, una molecola di adesione presente sulla superficie dei linfociti T attivati e di altri leucociti mononucleati.

Il farmaco impedisce la migrazione dei leucociti attraverso l'endotelio fino al tessuto parenchimale infiammato riducendone probabilmente il passaggio attraverso la barriera ematoencefalica.

Si tratta di un nuovo medicinale registrato per la sclerosi multipla (SM) e indicato come monoterapia "disease modifying" in pazienti con sclerosi multipla recidivante remittente (SM-RR) per prevenire le recidive e rallentare la progressione della disabilità¹. L'impiego del farmaco è stato autorizzato dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) limitatamente ai seguenti gruppi:

- a) pazienti che hanno fallito nella risposta ad un ciclo terapeutico completo ed adeguato con interferone beta. I pazienti devono avere avuto almeno una recidiva nell'anno precedente mentre erano in terapia e presentare almeno 9 lesioni iperintense in T2 alla risonanza magnetica (RM) cerebrale o una lesione captante gadolinio (opzione di seconda linea);
- b) pazienti con SM-RR grave ad evoluzione rapida, definita da due o più recidive disabilitanti in un anno e con una o più lesioni captanti gadolinio alla RM cerebrale o un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM effettuata recentemente (opzione di prima linea).

In Italia il farmaco è rimborsabile in seconda linea dopo un trattamento con terapia immunomodulante per almeno dodici mesi e in prima linea nelle forme più aggressive di SM-RR.

Chi sono i non responder

In letteratura esistono numerose definizioni di paziente con SM non responder all'interferone beta:

- a) pazienti che presentano un incremento di punteggio all'Expanded Disability Status Scale (EDSS) confermato a sei mesi dopo due anni di trattamento³;

- b) presenza di qualsiasi ricaduta dopo due anni di trattamento con interferone³;
- c) pazienti con una risposta alla terapia sub ottimale dopo un anno di trattamento e, quindi, probabilmente non responder sulla base di un modello analogico che valuta contemporaneamente le ricadute, la disabilità e la RM⁴⁻⁶. Questo modello è abbastanza articolato e si basa sulla possibilità di esprimere tre gradi di giudizi (rilevabile, preoccupante, da richiedere un intervento) per ogni specifico esito (ricadute, disabilità e RM). La risposta del paziente può essere classificata come sub-ottimale⁴⁻⁶ quando il giudizio è rilevabile per tutti e tre gli esiti; preoccupante per almeno due; tale da richiedere un intervento per almeno uno.

Di seguito vengono riportati alcuni studi in cui gli autori hanno cercato di definire la quota di non responder o "sub-optimal responder" al trattamento con interferone beta.

In uno studio condotto su 242 pazienti con SM-RR, che hanno ricevuto il trattamento con interferone beta per almeno un anno, può essere considerato "sub-optimal responder" il 35% sulla base del numero di ricadute (almeno 2 nel periodo dello studio), mentre il 28,5% sulla base della disabilità (incremento di almeno 1 punto all'EDSS che persiste per almeno due visite consecutive con un intervallo di 6 mesi)⁷.

In un altro studio di 147 pazienti con SM-RR, trattati per almeno un anno con interferone beta, la quota di pazienti non responder può essere definita pari:

- al 28% se si considera un tasso di ricaduta più alto durante il trattamento rispetto a quello riportato prima dell'inizio del trattamento;
- al 27% se la riduzione del tasso di ricadute durante il trattamento è maggiore del 30% rispetto al periodo precedente;
- al 56% se si considera l'osservazione di almeno una ricaduta durante il periodo di trattamento con interferone beta;
- al 27% se si valuta la progressione di almeno un punto all'EDSS mantenuto dopo 6 mesi⁸.

In una coorte di 2090 pazienti con SM, esposta a interferone beta per un periodo medio di tre anni, il 20% dei pazienti ha mostrato una progressione alla disabilità. Il 14,3% è stato de-

finito come non responder considerando i pazienti con un tasso annuale di ricadute sempre maggiore rispetto a quello precedente l'inizio del trattamento per ogni anno di trattamento con interferone beta⁹.

In quest'ultimo studio si rileva che il rischio di un peggioramento nella disabilità o nel tasso di ricadute è ridotto di circa 4-5 volte per i pazienti trattati per più di quattro anni rispetto a quelli trattati per un periodo inferiore a due anni⁹.

Alla luce di tali considerazioni, appare evidente la mancanza di criteri condivisi e validati che permettano di identificare un paziente non responder all'interferone beta. Inoltre, per quanto concerne i dosaggi, non vi è accordo sulla definizione di "ciclo terapeutico completo e adeguato"^{10,11}.

A tal proposito è necessario sottolineare che le informazioni che saranno disponibili dallo studio osservazionale di farmacovigilanza europeo Tygris (circa 2000 pazienti con diagnosi di SM-RR trattati con Tysabri®) potrebbero essere distorte dalle diverse definizioni di non responder che ogni singola autorità regolatoria nazionale ha adottato. Per i motivi sopra elencati, sarebbe necessario, quindi, effettuare un'indagine sui centri per SM che in Italia dispensano l'interferone al fine di stimare i potenziali pazienti che potrebbero ricevere oggi il natalizumab nonché condurre uno studio retrospettivo su un'ampia coorte di pazienti che rispondano ai criteri di eleggibilità al trattamento con il farmaco al fine di caratterizzarne la loro storia naturale.

Efficacia del natalizumab

Lo studio registrativo sul Tysabri® nella SM-RR (AFFIRM) documenta una riduzione significativa rispetto al placebo del 59% delle ricadute (HR = 0,41; IC 95% 0,34-0,51) e del 42% della disabilità (HR = 0,58; IC 95% 0,43-0,77) dopo due anni di trattamento¹².

In questo studio, la definizione di ricadute utilizzata si riferisce a criteri clinici diversi (McDonald) rispetto alle sperimentazioni precedenti condotte sull'interferone (Poser); ciò rende le prove di efficacia disponibili sui due trattamenti difficilmente comparabili tra loro relativamente al tasso di ricadute annuali.

In uno studio di fase II¹⁴, si rileva che il numero di pazienti con almeno una ricaduta (oggettiva e non) è significativamente diverso durante i sei

mesi di trattamento tra il gruppo trattato con placebo rispetto a quelli trattati con due dosaggi di natalizumab. Questo dato non viene confermato se si considera il numero di pazienti con almeno una ricaduta oggettiva.

Tutto questo probabilmente denota che nella storia di un paziente con SM la sequenza di ricadute oggettive (e non) è altamente variabile e può comportare anche una diversa valutazione dell'efficacia di un trattamento.

Nello studio AFFIRM, i dati disponibili sulla progressione della disabilità a due anni, definita sulla base di un incremento di almeno un punto all'EDSS, mostrano un valore di hazard ratio di 0,55 (IC 95% 0,42-0,73) vs un valore di 0,62 (IC 95% 0,43-0,91) rilevato nello studio PRISMS (interferone beta 1 a) sulla progressione della disabilità persistente per tre mesi¹⁵.

Sempre dallo studio AFFIRM, i dati riferiti alla persistenza della disabilità per sei mesi rilevano un hazard ratio di 0,47 (IC 95% 0,34-0,65) vs un valore di 0,57 (IC 95% 0,34-0,95) riportato in un altro studio di valutazione dell'interferone beta 1a nella SM-RR¹⁶.

I differenti standard utilizzati dalle diverse sperimentazioni e le prove fino ad oggi disponibili non consentono di affermare con certezza che il natalizumab sia più efficace dell'interferone beta; per questo, alcuni autori suggeriscono la necessità di condurre uno studio testa a testa¹⁷.

Sicurezza del natalizumab

Per quanto riguarda i dati sulla sicurezza, l'uso di natalizumab è stato associato ad un rischio di leucoencefalite multifocale progressiva pari a un caso ogni 1000 pazienti trattati (IC 95% 0,2-2,8) per un periodo medio di trattamento pari a 17,9 mesi¹⁸. Dei tre casi riportati in letteratura due sono risultati fatali¹⁹⁻²¹.

Un altro elemento degno di essere sottolineato è la non trascurabile quota di pazienti inclusi nei trial regolativi che presenta una persistenza di anticorpi anti-natalizumab (6%), definita come un risultato positivo al test, che sia riproducibile almeno dopo sei settimane. Questi pazienti devono interrompere il trattamento in quanto nelle sperimentazioni cliniche controllate presentano anche un peggioramento delle loro condizioni cliniche.

Idealmente, su tutti i pazienti che ricevono un trattamento con il natalizumab dovrebbe essere quindi effettuata la ricerca degli anticorpi. Attualmente, invece, la scheda tecnica indica tale precauzione solo in caso di ridotta efficacia del farmaco o di persistenti eventi indesiderati correlati all'infusione, dopo circa sei mesi di terapia¹.

Infine, l'1% dei pazienti dello studio AFFIRM (6/627) presenta tra i "serious adverse events" la "relapse of multiple sclerosis"¹². Tale elemento risulta poco studiato con questo tipo di terapia,

Box

TYSABRI®: LE RESTRIZIONI ADOTTATE DALL'AIFA

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), sulla base delle indicazioni di un gruppo composto da specialisti del settore (Tavolo neurologico), ha limitato per ragioni di sicurezza la prescrizione del Tysabri® a specifici gruppi di pazienti che devono rispondere a determinate caratteristiche.

Le limitazioni adottate dall'AIFA restringono ulteriormente le indicazioni del farmaco già approvate dall'European Medicines Agency. Per monitorarne prescrizione, follow-up e appropriatezza d'uso il Tysabri® è stato inserito nel registro dei farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo la cui prescrizione è subordinata alla registrazione e alla compilazione di schede dati, appositamente predisposte ed accessibili trami-

te il sito AIFA: <http://monitoraggio-farmaci.agenziafarmaco.it>

La dispensazione del farmaco è ammessa esclusivamente nei centri già individuati dalle singole Regioni per la prescrizione dei farmaci soggetti a nota limitativa 65 (glatiramer, interferoni β-1a e β-1b ricombinanti). Tali centri devono rispondere ai requisiti elencati nella scheda di accreditamento riportata nel sito. Dopo aver ottenuto l'accREDITamento, il centro ha l'obbligo di inviare all'AIFA tutti i dati relativi alla diagnosi compilando una Scheda di Diagnosi. È previsto l'invio di una serie di altre schede quali:

- scheda di registrazione del paziente;
- scheda di eleggibilità del paziente;
- scheda di richiesta del farmaco;

- scheda di follow-up che va compilata ogni tre mesi durante il trattamento;
- scheda di fine trattamento con l'indicazione della relativa causa;
- scheda di follow-up dopo la fine di trattamento (ogni 6 mesi il sistema invierà automaticamente al centro un "memento" per ricordare di compilare il modulo);
- scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa.

Questa procedura, apparentemente complessa, si pone come interfaccia tra autorità regolatoria, operatori sanitari e pazienti garantendo in tal modo un monitoraggio continuo dell'appropriatezza prescrittiva, dell'efficacia e della sicurezza del nuovo farmaco.

ma è bene precisare che il rischio di ricadute gravi nella SM non è stato finora segnalato per gli altri farmaci già in commercio^{12,22}. Le ragioni di questo fenomeno potrebbero anche essere in relazione con le diverse definizioni di ricadute adottate negli studi clinici su pazienti con SM.

Conclusioni

Farmaci come il natalizumab pongono l'organo regolatorio di fronte al dilemma di non perdere una potenziale opportunità terapeutica per una patologia così grave ed invalidante e, nel contempo, di doverne decidere l'approvazione sulla base di dati ancora incompleti e di aspetti poco studiati.

Gli studi registrativi non hanno incluso la stessa tipologia di paziente considerata invece nelle indicazioni definite dalla EMA ed inoltre alcuni aspetti, come la definizione dei tempi di *wash-out* nel passaggio dall'interferone beta al Tysabri®, rappresentano un momento critico nella pratica clinica.

Nel tentativo di "gestire l'incertezza", il modello adottato dall'Agenzia Italiana del Farmaco è quello di offrire comunque al paziente un'ulteriore opportunità terapeutica che potrebbe essere valida monitorando (box) costantemente i pazienti trattati al fine di verificare la risposta al trattamento e di raccogliere i dati relativi all'efficacia e sicurezza. **bf**

Bibliografia

1. www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/tysabri/H-603-PI-it.pdf
2. Determinazione AIFA del 07/12/06. Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale Tysabri (natalizumab) – autorizzata con procedura centralizzata europea dalla Commissione Europea. G.U. n. 292/06.
3. Rio J, Nos C, Tintore M, et al. Defining the response to interferon-beta in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 2006; 59: 344-52.
4. Karussis D, Biermann LD, Bohlega S, et al. A recommended treatment algorithm in relapsing multiple sclerosis: report of an international consensus meeting. *Eur J Neurol* 2006; 13: 61-71.
5. International Working Group for Treatment Optimization in MS. Treatment optimization in multiple sclerosis: report of an international consensus meeting. *Eur J Neurol* 2004;11: 43-7.
6. Jeffery D, Bashir K, Buchwald L, et al. Optimizing immunomodulatory therapy for MS patients: an integrated management model. *J Neurol Sci* 2002; 201: 89-90.
7. Pozzilli C, Prosperini L, Sbardella E, De Giglio L, Onesti E, Tomassini V. Post-marketing survey on clinical response to interferon beta in relapsing multiple sclerosis: the Roman experience. *Neurol Sci* 2005; 26 (Suppl 4): S174-8.
8. Portaccio E, Zipoli V, Siracusa G, Sorbi S, Amato MP. Response to interferon-beta therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: a comparison of different clinical criteria. *Mult Scler* 2006; 12: 281-6.
9. Trojano M, Russo P, Fuiani A, et al. The Italian Multiple Sclerosis Database Network (MSDN): the risk of worsening according to IFNbeta exposure in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006; 12: 578-85.
10. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP Jr, et al. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 2002; 58: 169-78.
11. Vartanian T. An examination of the results of the EVIDENCE, INCOMIN, and phase III studies of interferon beta products in the treatment of multiple sclerosis. *Clin Ther* 2003; 25: 105-18.
12. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899-910.
13. US Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Tysabri (natalizumab). www.fda.gov/cder/foi/nda/2004/125104s000_Natalizumab.htm
14. Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2003; 348: 15-23.
15. PRISMS Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet* 1998; 352: 1498-504.
16. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996; 39: 285-94.
17. Goodin D. The return of natalizumab: weighing benefit against risk. *Lancet Neurol* 2006; 5: 375-7.
18. Yousry TA, Major EO, Ryschewitsch C, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2006; 354: 924-33.
19. Langer-Gould A, Atlas SW, Green AJ, Bollen AW, Pelletier D. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab. *N Engl J Med* 2005; 353: 375-81.
20. Kleinschmidt-DeMasters BK, Tyler KL. Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta-1a for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 369-74.
21. Van Assche G, Van Ranst M, Sciot R, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005; 353: 362-8.
22. Filippini G, Munari L, Incorvaia B, et al. Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Lancet* 2003; 361: 545-52.