

SICUREZZA ED EFFICACIA DEL TRATTAMENTO CON NATALIZUMAB A LUNGO TERMINE: TYSABRI OBSERVATIONAL PROGRAM

A cura del dott. Gianmarco Marcianò

TAKE HOME MESSAGES

- Il natalizumab migliora nettamente le condizioni cliniche di tutte le categorie di pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente;
- Le reazioni avverse principali sono costituite da infezioni. Altri eventi come leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML), neoplasie, infezioni opportunistiche sono molto rari.

INTRODUZIONE

La sclerosi multipla (SM) è una patologia autoimmune demielinizzante e neurodegenerativa, causa principale della disabilità neurologica non traumatica nel giovane adulto. Il management terapeutico necessita il controllo delle riacutizzazioni e del progressivo aggravamento del quadro clinico, oltre che il trattamento della sintomatologia. Le principali opzioni terapeutiche comprendono i corticosteroidi e un vasto numero di *disease modifying therapies* (DMTs) per il controllo della malattia a lungo termine [1]. Natalizumab è un anticorpo monoclonale il cui bersaglio è l'integrina $\alpha4\beta1$; esso impedisce l'adesione e la migrazione linfocitaria dal letto vascolare alla sede di infiammazione. È somministrato per via endovenosa ogni 4 settimane [1], è un farmaco estremamente efficace per il trattamento delle forme recidivanti-remittenti di sclerosi multipla (RRMS), come dimostrato in alcuni trials [2-4].

TSYABRI OBSERVATIONAL PROGRAMME

Il Tysabri Observational Programme (TOP), iniziato più di dieci anni fa è il più grande studio *real-word* sui pazienti con RRMS trattati con natalizumab. Lo studio TOP ha raccolto dati sulla sicurezza e sull'efficacia clinica in questa categoria di pazienti. La presente analisi *interim*, dopo 10 anni dall'inizio dello studio, integra i dati della precedente analisi, inerente ai primi 5 anni, valutando una coorte più ampia. Essa ha tenuto conto anche del potenziale *attrition bias* dipendente dall'uscita di alcuni pazienti dallo studio [5-7].

METODI

Sono stati arruolati pazienti da diverse nazioni secondo i seguenti criteri di inclusione: diagnosi di RRMS; pazienti naïve al trattamento con natalizumab o aver ricevuto un numero di dosi ≤ 3 di natalizumab prima dell'inizio dello studio. L'endpoint primario era la sicurezza a lungo termine. Sono state prese in considerazione e registrate le reazioni avverse severe [SAE] verificatesi in un range temporale ≤ 6 mesi dall'ultima infusione di natalizumab, a eccezione della leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) e della morte che sono state invece considerate in qualsiasi momento dopo la prima dose di farmaco. Gli endpoint secondari valutavano l'attività della SM (recidive e cambiamenti nei parametri della disabilità), prendendo come riferimento l'Expanded Disability Status Scale, EDSS [8]. Il tasso di recidive annuale, *annualised relapse rates (ARRs)* è stato valutato tramite la distribuzione di Poisson, mentre le probabilità di prima recidiva, di peggioramento/miglioramento della disabilità sono state valutate usando il metodo Kaplan-Meier. Le associazioni tra i fattori di base e le ARR sono state studiate tramite un modello binomiale, coinvolgente i seguenti parametri: età, numero di recidive nell'anno prima dell'inizio di natalizumab, EDSS score e il numero di terapie pregresse modificanti la malattia.

RISULTATI

I 6.148 pazienti esaminati avevano una durata media di malattia di circa 7.8 anni; il 52.8% dei pazienti aveva un EDSS score > 3.0 . L'84.5% avevano utilizzato un altro DMT prima del natalizumab. Dei 4.339 pazienti sui quali è stata verificata la positività agli anticorpi anti-JC virus, il 34.2% (2.102) sono risultati positivi ed il 36.3% (2.230) negativi. I dati sono stati rilevati non solo per la coorte in oggetto (*overall population*, che include i pazienti reclutati), ma anche in quei pazienti che hanno ricevuto un trattamento con natalizumab per un periodo di tempo ≥ 8 anni (≥ 8 year treatment cohort) e i pazienti che sono stati reclutati più di 8 anni prima della data di riferimento, ma che hanno sospeso natalizumab prima di completare gli 8 anni di terapia (< 8 -year treatment cohort). Le tre coorti erano molto simili, sebbene nella coorte che aveva ricevuto il farmaco per almeno 8 anni la patologia avesse un'insorgenza e un decorso più precoce. Inoltre, nella stessa coorte la positività agli anticorpi anti-JCV risultava essere maggiore rispetto alla popolazione di base (59.9% vs 36.3%) e alla coorte che aveva ricevuto il trattamento per meno di 8 anni (13.8%). Il tempo medio di trattamento risultava essere di 3.3 anni e il tempo medio di follow up di 5.2. Il 52.2% dei pazienti ha interrotto natalizumab e il 34.4% si è ritirato dallo studio TOP. Le principali ragioni dell'interruzione del trattamento erano: positività anti-JCV, scelta del paziente e cambio di farmaco. I tassi di interruzione legati all'inefficacia del natalizumab erano bassi e non divergenti fra le varie popolazioni. Fra i pazienti anti-JCV negativi al reclutamento, il 25.3% è diventato positivo nel corso del trattamento.

Sicurezza

Per 829 (13.5%) pazienti è stata registrata almeno una SAE ed in 29 (4.7%) casi è stata rilevata una SAE potenzialmente legata a natalizumab. I più comuni fra questi eventi erano infezioni e infestazioni, con un'incidenza del 4.1%; in particolare le più frequenti erano PML, polmoniti, infezioni del tratto urinario ed herpes zoster. Il tasso di patologie maligne e infezioni opportunistiche, a eccezione della PML, è risultato essere basso. Per 11 pazienti (0.2%) sono stati rilevati 14 eventi di infezioni opportunistiche di diversa natura. Tre pazienti hanno avuto contemporaneamente due eventi avversi importanti legati allo stesso patogeno: polmonite e sepsi stafilococcica; tubercolosi e infezione da *M.kansasii*; meningite e sepsi da *Listeria*.

Sono stati registrati 53 (0.9%) casi di PML in pazienti caratterizzati da lunghi tempi di esposizione al farmaco; il 26.4% di loro aveva usato un precedente trattamento immunosoppressivo. I pazienti anti-JCV positivi erano 36 e il 97.2% di loro confermava la positività a distanza di tempo. Altre rare reazioni avverse includevano la neuropatia granulare da virus JC. 66 (1.1%) pazienti hanno sviluppato neoplasie, la cui più comune era il carcinoma della mammella. Il tasso di neoplasie della mammella (86.7 per 100.000 pazienti-anno) era in linea con i dati di incidenza [9,10]. L'incidenza delle SAE più importanti (infezioni opportunistiche, PML e tumori) è stata valutata in due intervalli temporali (≤ 3 anni e > 3 anni) per valutare l'effetto di un trattamento prolungato. Le infezioni opportunistiche, a eccezione della PML, si verificavano con tassi ($< 1\%$) paragonabili a quelli presenti in letteratura [11]. Anche le neoplasie non risultavano essere statisticamente significative, comparate ai dati epidemiologici [12]. Il tasso di incidenza complessivo era relativamente basso. Le infezioni opportunistiche tendevano a verificarsi più frequentemente nei primi 3 anni di trattamento, mentre i tassi di incidenza neoplastica e di PML aumentavano col tempo. Episodi di ipersensibilità/anafilassi si sono verificati in 40 (0.7%) pazienti, provocando talvolta la sospensione del trattamento; 12 (0.2%) pazienti hanno riportato eventi epatici, alcuni non reversibili. Si sono verificati 30 (0.5%) decessi, ma solo 8 sembrano collegati al trattamento (PML; *immune reconstitution inflammatory syndrome*, SIRS; carcinoma della mammella, disautonomia). I dati sono sintetizzati in Tabella 1.

Tabella 1. Eventi avversi da natalizumab	
Infezioni	252 (4.1%)
Neoplasie	66 (1.1%)
PML	53 (0.9%)
Ipersensibilità/anafilassi	40 (0.7%)
Morte	30 (0.5%)
Eventi epatici	12 (0.2%)

PML: leucoencefalopatia multifocale progressiva

EFFICACIA

Durante il follow-up decennale, l'ARR con natalizumab è risultato essere di 0.15 (95% CI 0.14 to 0.15), con una riduzione del 92.5% rispetto al valore di 1.99 (95% CI 1.97 to 2.02) nell'anno precedente l'inizio del trattamento. Questa riduzione era molto importante a prescindere dai parametri di base, anche se risultava essere più rilevante nei pazienti con basso EDSS di base, meno terapie pregresse modificanti la malattia o meno recidive nell'anno precedente. Simili risultati sono stati ottenuti nelle tre coorti. Il dato si confermava anche negli anni successivi di trattamento e risultava ottimale anche dalla valutazione in pazienti che sospendevano natalizumab dopo un anno, ad indicare un probabile beneficio duraturo del farmaco.

La probabilità di peggioramento della disabilità a 24 settimane era del 27.8% e la probabilità di *confirmed disability* a 24 settimane del 33.1%. L'EDSS score risultava mediamente stabile nei 10 anni di follow-up e i pazienti con EDSS score ≥ 2.0 presentavano un miglioramento della loro condizione. La maggior parte dei pazienti, stratificati, risultava avere variazioni minime dell'EDSS score nei 10 anni.

CONCLUSIONI

Gli effetti collaterali rilevati sono coerenti con quelli già noti per natalizumab [3,5, 11]. La maggior parte dei pazienti ha mostrato un buon controllo della patologia durante il corso dello studio, come evidenziato dal parametro ARR, che risultava ridotto dal farmaco, così come dall'EDSS che tendeva a rimanere costante nei successivi 10 anni. Più dell'85% dei pazienti non ha avuto reazioni avverse. Tra gli eventi più significativi solo le infezioni hanno una certa rilevanza, mentre patologie come neoplasie e PML (quest'ultima soprattutto in pazienti che hanno utilizzato immunosoppressori) hanno un peso minore.

Tenendo conto del tasso di falsi negativi nella misurazione degli anticorpi anti JCV[13], i risultati inerenti la PML sono in linea con i principali fattori di rischio della patologia, cioè durata del trattamento, precedente impiego di immunosoppressori e presenza di anticorpi anti-JCV[14,15]. L'incidenza di PML riportata in letteratura è differente nei soggetti positivi (0.1 casi/1000 pazienti) ed in quelli negativi (8 casi/1000 pazienti) trattati con natalizumab e con precedente trattamento immunosoppressivo [16] e sembra coerente con i risultati ottenuti. Le analisi sulle tempistiche di insorgenza di infezioni opportunistiche, PML e neoplasie supportano l'idea che esse possano verificarsi in seguito ad esposizione prolungata [14,15]. Raramente la mancanza di efficacia è stata causa di interruzione del trattamento. Come era logico aspettarsi, i pazienti con migliori condizioni iniziali (minor EDSS, meno farmaci utilizzati) avevano valori di ARR migliori, come nella precedente analisi *interim* [5].

BIBLIOGRAFIA

1. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *Am J Med.* 2020 Dec;133(12):1380-1390.e2.
2. Tysabri (natalizumab) [summary of product characteristics] 2018.
3. 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;354:899–910.668 Butzkueven H, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91:660–668.
4. van Pesch V, Sindic CJ, Fernández O. Effectiveness and safety of natalizumab in real-world clinical practice: review of observational studies. *Clin Neurol Neurosurg* 2016;149:55–63.
5. Butzkueven H, Kappos L, Pellegrini F, et al. Efficacy and safety of natalizumab in multiple sclerosis: interim observational programme results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:1190–7.
6. Trojano M, Butzkueven H, Kappos L, et al. Natalizumab treatment shows low cumulative probabilities of confirmed disability worsening to EDSS milestones in the long-term setting. *Mult Scler Relat Disord* 2018;24:11–19.
7. Wiendl H, Butzkueven H, Kappos L, et al. Epoch analysis of on-treatment disability progression events over time in the Tysabri Observational Program (TOP). *PLoS One* 2016;11:e0144834.
8. Phillips JT, Giovannoni G, Lublin FD, et al. Sustained improvement in Expanded Disability Status Scale as a new efficacy measure of neurological change in multiple sclerosis: treatment effects with natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2011;17:970–9.
9. Howlader N, Chen VW, Ries LAG, et al. Overview of breast cancer collaborative stage data items—their definitions, quality, usage, and clinical implications: a review of SEER data for 2004-2010. *Cancer* 2014;120:3771–80.
10. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M. GLOBOCAN 2012 Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancerbase No. 11. Lyon, France International Agency for Research on Cancer; 2013.
11. Tysabri (natalizumab) [prescribing information]. Cambridge, MA. Biogen; 2018.
12. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49:1374–403.
13. Lee P, Plavina T, Castro A, et al. A second-generation ELISA (STRATIFY JCV™ DxSelect™) for detection of JC virus antibodies in human serum and plasma to support progressive multifocal leukoencephalopathy risk stratification. *J Clin Virol* 2013;57:141–6.
14. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012;366:1870–80.
15. Ho P-R, Koendgen H, Campbell N, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol* 2017;16:925–33.
16. Physician information and management guidelines for multiple sclerosis patients on TYSABRI therapy. Version 17, 2017. Available: <http://medicinesauthority.gov.mt/file.aspx?f=3565> [Accessed 1 Mar 2019].