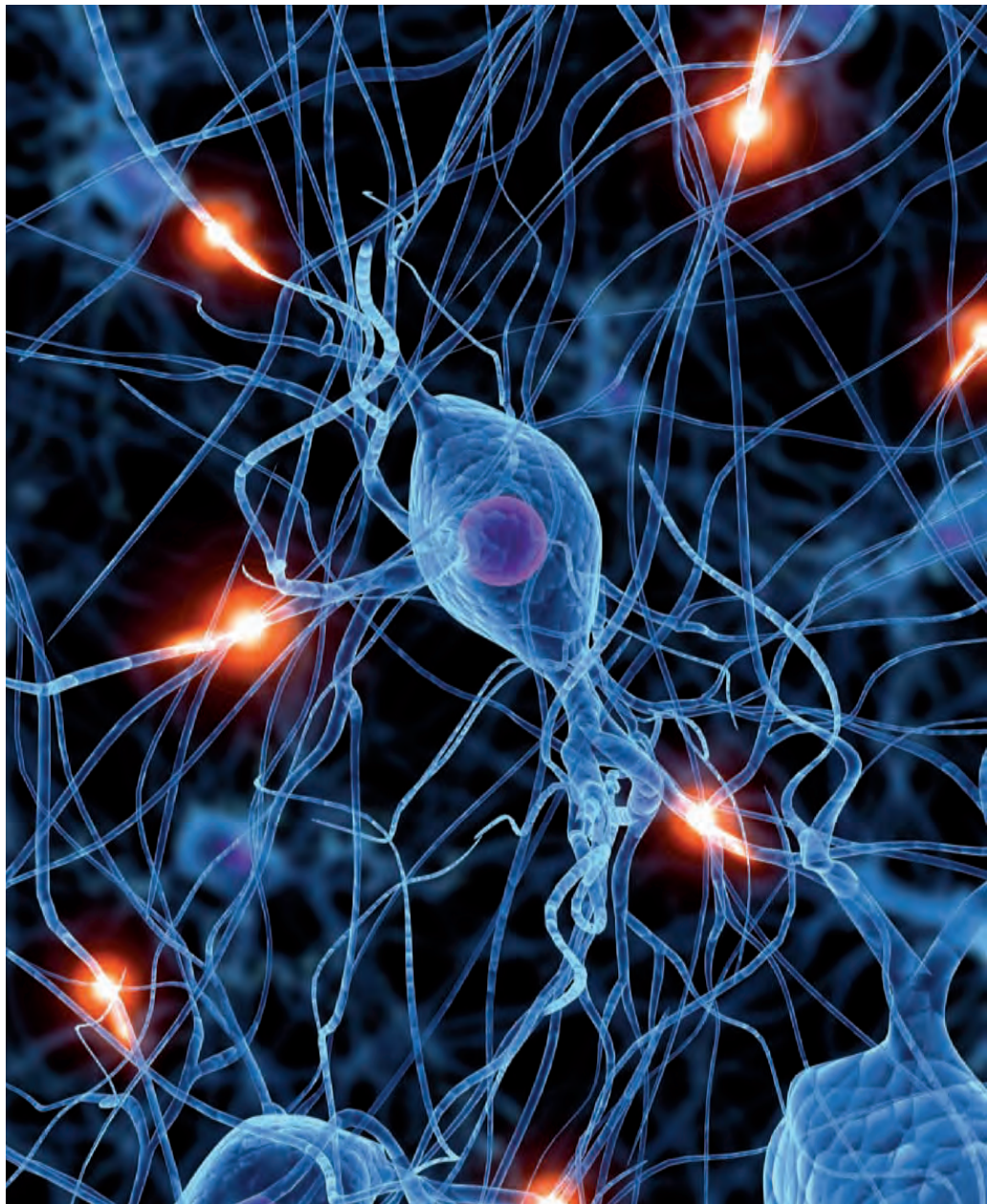


Rischi poco prevedibili

Prima autorizzato, poi sospeso e poi rimesso in commercio. Tutto questo negli Stati Uniti, che hanno concesso nuovamente la commercializzazione di natalizumab nello stesso periodo dell'Europa. Utilizzato nella sclerosi multipla, l'anticorpo monoclonale è sotto monitoraggio intensivo da parte dell'Aifa a causa degli effetti avversi rari, ma molto gravi, a livello del Sistema nervoso centrale

DI **MARIA ROSA LUPPINO**
DIPARTIMENTO CLINICO
E SPERIMENTALE DI MEDICINA
E FARMACOLOGIA, UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI DI MESSINA;
SOCIETÀ ITALIANA
DI FARMACOLOGIA



Natalizumab è un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato autorizzato come seconda linea nel trattamento della sclerosi multipla (Sm) recidivante remittente e in prima linea nelle forme più aggressive della patologia (vedi box)^{1,2}. In seguito alla rilevazione nel corso della sperimentazione clinica di natalizumab di tre casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva (*Progressive multifocal leukoencephalopathy*, Pml), di cui due a esito fatale, la prima Agenzia regolatoria che ha approvato il farmaco, l'FDA, ne ha sospeso l'autorizzazione all'immissione in commercio ad appena tre mesi dal lancio sul mercato².

Natalizumab viene reintrodotta negli Usa solo due anni più tardi, nel 2006, quando viene autorizzato anche in Europa². Dal 2006 a oggi, tuttavia, le segnalazioni post marketing di Pml a livello mondiale hanno subito un incremento progressivo, soprattutto in Europa, determinando una revisione recentemente pubblicata³ del profilo di sicurezza del farmaco da parte dell'Emea, su richiesta della Commissione europea.

VIRUS DAGLI EFFETTI DEVASTANTI

La leucoencefalopatia multifocale progressiva è una rara malattia cerebrale demielinizzante progressiva e a rapido decorso, che causa gravi invalidità e che talvolta può essere fatale. È causata da infezioni opportunistiche da virus Jc (dal nome del suo scopritore, John Cunningham), poliomavirus umano che, contratto dalla maggior parte dei soggetti durante l'infanzia, rimane silente⁴. In condizioni di immunodeficienza o durante il trattamento con immunosoppressori, si può assistere alla sua riattivazione, con sviluppo di leucoencefalopatia multifocale progressiva i cui sintomi, simili a quelli di un attacco di sclerosi multipla, variano in funzione dell'area del Sistema nervoso centrale infettata. In circa due terzi dei soggetti si manifesta il declino delle funzioni mentali, fino alla demenza, parlare e camminare diventa progres-

sivamente difficile ed è anche possibile una cecità parziale⁴.

Allo stato attuale delle conoscenze non è possibile prevedere l'insorgenza di Pml, la cui diagnosi vede l'impiego della risonanza magnetica nucleare cerebrale e la conferma della presenza del virus nel liquido cerebrospinale.

Al sospetto di Pml la terapia con natalizumab va interrotta immediatamente e la rapida eliminazione del farmaco dall'organismo comporta l'implementazione di procedure quali la plasmaferesi (tecnica di separazione del plasma sanguigno dagli altri elementi del sangue mediante centrifugazione) o l'immunoassorbimento³.

Tali trattamenti, tuttavia, non sono privi di ulteriori rischi per i pazienti. Si può instaurare, infatti, lo sviluppo della sindrome infiammatoria da immunoripristituzione (sindrome Iris), causata da una massiva risposta autoimmune che richiede una terapia con corticosteroidi³.

IL PROGRESSIVO AUMENTO DEI CASI

Negli Stati Uniti, natalizumab è stato autorizzato per la prima volta nel 2004 mediante procedura accelerata, sulla base di dati clinici all'epoca non ancora pubblicati. Dopo tre mesi, l'FDA ha sospeso il farmaco a causa della sua correlazione con l'insorgenza di Pml, emersa nel corso di ulteriori sperimentazioni cliniche². Nella fattispecie, durante lo studio Sentinel⁵, interrotto prematuramente proprio per ragioni di sicurezza, tra i pazienti trattati con natalizumab in associazione a interferone beta-1a, si sono verificati due casi di Pml, di cui uno a esito fatale. Il terzo caso, anch'esso fatale, è stato rilevato nel corso di uno studio su pazienti affetti da morbo di Crohn (indicazione non autorizzata)².

Due anni più tardi, nel giugno 2006, in assenza di ulteriori casi di Pml, natalizumab in monoterapia e non in associazione a interferone beta è stato reintrodotta sul mercato statunitense e,

Indicazioni terapeutiche e condizioni d'uso^{1,2}

Natalizumab è autorizzato in monoterapia *disease-modifying* nella Sclerosi multipla recidivante remittente (Smrr) per prevenire le recidive e rallentare la progressione della disabilità. Per ragioni di sicurezza, il trattamento è ristretto ai seguenti gruppi di pazienti:

- ◆ che non abbiano risposto a un ciclo terapeutico completo e adeguato con le terapie immunomodulanti attualmente approvate per la Smrr;
- ◆ con Smrr grave a rapida evoluzione (anche non precedentemente trattata con farmaci immunomodulanti o immunosoppressori).

Lo schema posologico autorizzato consiste nella somministrazione di un'infusione endovenosa di 300 mg di natalizumab una volta ogni quattro settimane della durata di circa un'ora.

I pazienti devono essere tenuti in osservazione sia durante l'infusione sia per un'ora dopo la fine dell'infusione, per rilevare eventuali segni e sintomi di reazioni di ipersensibilità.

Natalizumab è stato autorizzato come farmaco a uso ospedaliero, la cui dispensazione è ammessa esclusivamente nei Centri individuati dalle Regioni per la prescrizione dei farmaci soggetti a nota Aifa limitativa 65 (interferoni beta 1a e 1b).

Per il monitoraggio della prescrizione, *follow up* e appropriatezza d'uso, natalizumab è stato inserito nel registro dei farmaci sotto monitoraggio intensivo dell'Aifa (<http://monitoraggio-farmaci.agenziafarmaco.it>).

nello stesso periodo, è stato autorizzato in quello europeo².

I primi due casi di Pml da natalizumab segnalati nel post marketing sono stati notificati nell'agosto 2008 dall'Ema e dall'Fda. Entrambi i report erano europei: nel primo caso, l'evento avverso si è manifestato dopo diciassette mesi di

terapia con natalizumab in un paziente naïve per gli immunosoppressori e nel secondo dopo quattordici mesi in un soggetto trattato in precedenza con azatioprina e interferone beta^{4, 6}.

Nel febbraio 2009, le segnalazioni di Pml sono aumentate a cinque casi, tra cui un decesso (in Usa). Nonostante la maggior parte delle segnalazioni fosse europeo (quattro casi su cinque), a darne comunicazione è stata l'Agenzia regolatoria canadese⁷ e non l'Ema.

Tra settembre e ottobre 2009 si è assistito a un ulteriore incremento dei casi di leucoencefalopatia correlati a natalizumab: tredici segnalazioni fino a settembre 2009, di cui quattro negli Stati Uniti, con un incremento a ventiquattro report totali, tra cui quattro casi a esito fatale, notificati appena un mese dopo (sedici casi in Europa e otto in Usa)^{8, 9}. Con l'incremento del numero di casi di Pml è stato osservato che il rischio di sviluppare il grave evento avverso aumenta in modo direttamente proporzionale al numero di infusioni somministrate: la maggior parte dei soggetti aveva ricevuto venticinque infusioni in media¹⁰.

GLI ULTIMI RAPPORTI

L'attuale aggiornamento in merito al numero di casi è del gennaio 2010, quando sia l'Ema³ sia l'Fda¹¹ hanno pubblicato la revisione del rapporto beneficio/rischio del farmaco.

In totale, nel periodo luglio 2006-gennaio 2010, sono stati segnalati trentuno report di Pml correlati alla somministrazione di natalizumab, tra cui otto decessi. Sul totale dei casi, ventitré si sono verificati dopo due anni di terapia e solo dieci sono stati segnalati negli Stati Uniti¹². Su scala mondiale, secondo la stima



dell'Fda¹¹, l'incidenza dell'evento avverso, quindi, da un valore iniziale di un caso su mille pazienti trattati per 17,9 mesi, attualmente è aumentato a 1,3 casi su mille.

L'Agenzia europea³, pur definendo ancora positivo il rapporto beneficio/rischio di natalizumab, che viene utilizzato in un target di pazienti per i quali sono disponibili poche alternative terapeutiche, ha precisato una

serie di misure che andranno implementate per rendere consapevoli del rischio sia gli operatori sanitari sia i pazienti in trattamento con natalizumab:

- ◆ il riassunto delle caratteristiche del prodotto deve specificare che il rischio di Pml aumenta dopo due anni di terapia;
- ◆ il monitoraggio del rischio deve essere effettuato con regolarità mediante indagini con Rmn prima, durante e dopo il trattamento con il natalizumab;
- ◆ in seguito allo sviluppo di leucoencefalopatia e alle conseguenti procedure di immunoassorbimento o di plasmaferesi, i pazienti devono essere attentamente monitorati per il potenziale sviluppo della sindrome Iris;
- ◆ i pazienti devono essere correttamente informati in merito ai rischi da natalizumab attraverso una *patient alert card*.

Il progressivo aumento dei casi di Pml, rara ma grave reazione avversa correlata a natalizumab, rilevata durante il periodo post marketing, ha sostanzialmente confermato quanto era stato osservato durante la sperimentazione clinica del farmaco, la cui storia registrativa è stata condizionata dal suo incerto profilo di sicurezza fin dal 2004.

A confermare la correlazione tra la reazione avversa e il farmaco in questione è il progressivo aumento negli anni dei casi di Pml durante la monoterapia con il farmaco, smentendo in questo modo che fosse l'associazione con interferone beta a determinare l'incremento del rischio, come erroneamente si credeva nel periodo precedente la riammissione in commercio del principio attivo.

Al momento attuale, il grave evento avverso, potenzialmente fatale, non è stato segnalato solo con natalizumab ma ap-

pare correlabile anche ad altri anticorpi monoclonali, quali rituximab, impiegato nel trattamento dell'artrite reumatoide e di alcune forme di leucemia¹².

Si ricorda che nel febbraio 2009, un altro anticorpo monoclonale, efilizumab, autorizzato nel trattamento della psoriasi cronica a placche di grado moderato-severo, proprio a causa della sua correlazione con tre casi confermati di Pml, è stato sospeso dalla commercializzazione dall'Ema¹³.

Bibliografia

1. Tysabri®. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
2. Natalizumab. Dialogo sui farmaci 2007; 2: 94-95.
3. Ema, *Press release* 21.01.2010. www.ema.europa.eu.
4. Fda MedWatch 25.08. 2008. Tysabri. www.fda.gov.
5. Rudick RA et al. *Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med* 2006; 354: 911-23.
6. Ema, *Press release*, 13.08.2008. www.ema.europa.eu.
7. Health Canada, 13.02.2009. www.hc-sc.gc.ca.
8. Novità sulle reazioni avverse. Dialogo sui farmaci 2009; 5: 228.
9. Novità sulle reazioni avverse. Dialogo sui farmaci 2009; 9: 276.
10. *Pml related to number of Tysabri infusions, Fda says. Scrip* 2009; 3465: 15.
11. Fda MedWatch 05.02. 2010. Tysabri. www.fda.gov.
12. Piccinni C et al. *Stronger association of drug-induced progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) with biological immunomodulating agents. Eur J Clin Pharmacol* 2009; DOI 10.1007/s00228-009-0739-z.
13. Aifa, Nota informativa importante, febbraio 2009. www.aifa.gov.it.