

A NATALIZUMABKEZELÉS ÚJRAINDÍTÁSA ÉS HOSSZÚ TÁVÚ BIZTONSÁGOSSÁGA, HATÉKONYSÁGA SCLEROSIS MULTIPLEXBEN A STRATA VIZSGÁLATBAN

Az intravénás, humán monoklonális infúziós kezelés törzskönyvezéséhez szükséges – két évig tartó – fázis III. vizsgálatait 2002-ben indították. Ebben az összefoglalóban a fázis III. vizsgálat után, a törzskönyvezést követően újraindított natalizumab-monoterápia hosszú távú biztonságosságát és hatásosságát a nyílt vizsgálat 240. hetében készített eredményei alapján ismertetjük.

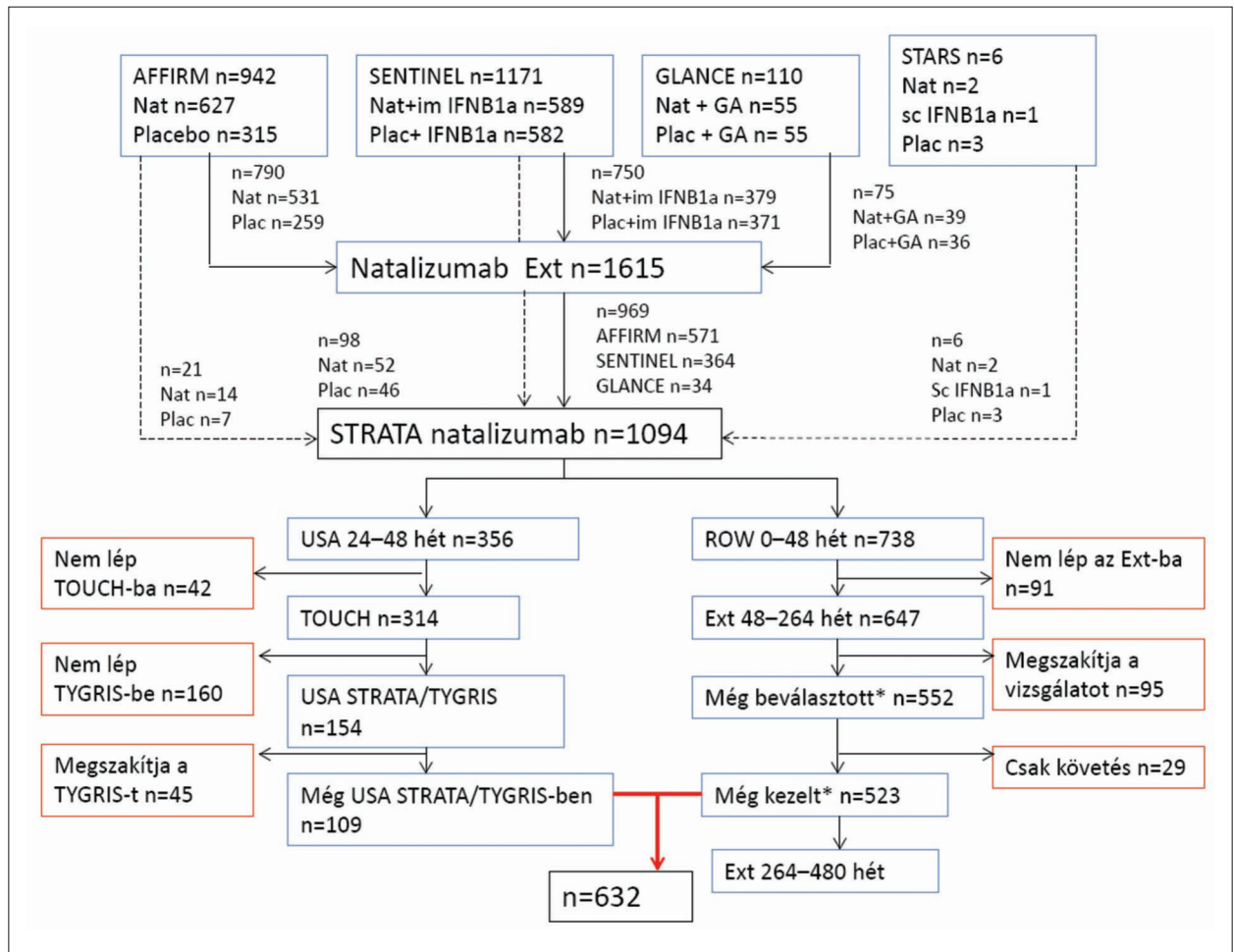
Két nagy, fázis III. vizsgálatban tanulmányozták a natalizumab klinikai hatásait, 2113 beteg bevonásával, 120 héten keresztül: az AFFIRM vizsgálatban (Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis) placebóval szemben 942, RISM-ben szenvedő betegen; a SENTINEL vizsgálatban (Safety and Efficacy of Natalizumab in Combination with Interferon beta-1a in Patients with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis) a natalizumab és IFN- β -1a kombinált kezelést IFN- β -1a-kezeléssel hasonlították össze 1171 RISM-betegen. 2004-ben a vizsgálatok befejezése előtt az FDA elfogadta a hatásosság bizonyítását, és a natalizumab mint gyógyszer forgalomba került. Néhány hónappal később váratlanul a natalizumabkezelés súlyos szövődményeként három progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML) -esetet fedeztek fel (egy SM-beteg a SENTINEL vizsgálatban és két Crohn-beteg másik vizsgálatban). Ezért, 2005-ben a gyártó átmenetileg felfüggesztette az ekkor már a kiterjesztésben (extenzió) lévő, valamennyi betegnél natalizumabkezeléssel folyó vizsgálatot a korábbi eredmények újraértékelése céljából. Az újraértékelés után az FDA és EMA 2006-ban igen aktív gyulladással jellemezhető RISM-ben, döntően második vonalban, monoterápiában alkalmazva hagyta jóvá a becsült PML-kockázat elfogadhatóságát a kezelés hatékonyságával szemben. A gyógy-

szer felírását az FDA szigorú, a PML-kockázatot éberen követő, TOUCH (TYSABRI Outreach: Unified Commitment to Health) program keretében javasolta. Ezt a célt szolgálja a jelenleg (Európában, Ausztráliában, Kanadában és Argentínában) zajló, TOP (Tysabri Observational Program) nyílt, nemzetközi vizsgálat is. Az ismételt jóváhagyás idejére a már felfüggesztés szakaszában lévő, korábban natalizumabbal végzett vizsgálatok betegeinek felkínálták a natalizumab ismételt adását a prospektív, egykaros, nyílt, multicentrikus, követéses STRATA (Safety of TYSABRI Re-dosing and Treatment) vizsgálat keretében.

Vizsgálati terv

A STRATA vizsgálatot két protokollal eredetileg 48 hétre tervezték Észak-Amerikában és a világ többi részén, melynek célja az volt, hogy az ismételt expozíciót követően olyan betegeken értékelje a natalizumab hatékonyságát, akiket a korábbi natalizumabvizsgálatokból választottak be (**1. ábra**). Az elsődleges végpont a hosszú távú hatás értékelése a rokkantság az EDSS-érték függvényében és a relapszusok gyakoriságának változása. A biztonságosság értékelését a súlyos mellékhatások monitorozása, a 6. hónapban a szérumban meghatározott neutralizáló antitestszint-vizsgálat és az infúziós/hiperszenzitivitási reakciók monitorozása jelentette. A vizsgálatot 48 hét után 264, illetve 480 hétig az Amerikai Egyesült Államokon kívüli betegekre kiterjesztették, az Amerikai Egyesült Államokon belül a 24. és 48. hét között leállították. Az utóbbi esetben a betegeknek lehetőségük volt, hogy folytassák a kezelést a TOUCH, illetve

Tartalmi összefoglaló. Eredeti megjelenés: Paul O'Connor, Andrew Goodman, Ludwig Kappos, et al. Long-term safety and effectiveness of natalizumab redosing and treatment in the STRATA MS Study. *Neurology* published online June 4, 2014. doi: 10.1212/WNL.0000000000000541



1. ábra. A STRATA vizsgálatba beválasztott betegek korábban részt vettek a sclerosis multiplex natalizumabkezelésének alaptanulmányjaiban. (Egy részüket az alapvizsgálatokból biztonsági kiterjesztett vizsgálatba választották a STRATA megkezdése előtt.) A biztonságosság követése céljából tervezett kiterjesztéses és STARS vizsgálatokat idő előtt leállították, amikor a natalizumab adagolását önként felfüggesztették. A natalizumab-újraindítás értékelését, a STRATA vizsgálatot eredetileg 48 hétre tervezték. Észak-Amerika kivételével a STRATA vizsgálatot 264, illetve 480 hétre hosszabbították (valójában a STRATA-t 2014. januárban a 360. hét előtt világszerte leállították). Az amerikai betegek folytathatták a kezelést a 48. hét után a TOUCH, illetve a TYGRIS nevű vizsgálatokban. Az értékelést a 2012. február 9-én adott utolsó dózist követően végezték

*240. hét, vagy még nem érték el a 240. hetet

Nat: natalizumab, Plac: Placebo, IFNB1a: interferon- β -a, im: intramuscularis, sc: subcutan, GA: glatiramer-acetát, Ext: kiterjesztés; ROW: USA-n kívül a világ többi része; STRATA: TYSABRI újraindítás és a kezelés biztonsága; TOUCH: TYSABRI eredményei: egységes elkötelezettség az egészségéért; TYGRIS: TYSABRI globális megfigyelési program biztonságosságban

a TYGRIS (TYSABRI Global Observation Program in Safety) nevű vizsgálatokban. Az alapvizsgálatokból 1094 beteget választottak be: 356 (Észak-Amerika) + 738 (Amerikán kívül). Az alapvizsgálatokban a kezelés: AFFIRM (két évig placebo vagy natalizumab), SENTINEL (két évig natalizumab + IFN- β -1a vagy IFN- β -1a + placebo), GLANCE (natalizumab + GA vagy GA + placebo), STARS (natalizumab vagy subcutan IFN-

β -1a vagy placebo). A betegek jelentős része az extenzióban natalizumabot kapott néhány hónapig a felfüggesztésig. A felfüggesztés (extenzió utolsó, STRATA első infúziója közötti idő) középideje 85 hét volt. Ötvenöt beteg naiv, azaz natalizumabkezelés-mentes maradt a STRATA-ba lépéskor. A natalizumabellenes antitest pozitivitása, immunrendszeri károsodás, malignus betegség, allergiás reakció jelenléte kizáró tényező volt. Az

értékelést a 240. hétre tervezve, 2012. február 9-én adott utolsó dózist követően végezték.

Eredmények

Összesen 1094 beteget vontak be a vizsgálatba, melyből 245 beteg (22%) megszakította a kezelést és 217 beteg (20%) befejezte a vizsgálatot a 24–48. hét között. A megszakítás leggyakoribb okai voltak: önkéntes kilépés/a beleegyezés visszavonása (91 beteg, 8%), nemkívánatos események (51 beteg, 5%), egyéb okok (49 beteg, 4%), nem jelentkezett/nem volt együttműködő/költözés (15 beteg, 1%), a hatékonyság hiánya (13 beteg, 1%), tartósan natalizumab ellenes antitest pozitivitás (11 beteg, 1%), a vizsgáló kizárta a vizsgálatból (11 beteg, 1%), vagy halál (3 beteg, 1%). A nemkívánatos események közül 2012. február 9-ig leggyakrabban fordultak elő, mely a kezelés megszakításához vezetettek: az infekció és a parazita okozta fertőzés (14 eset, mely a 8 PML-es esetet is jelenti), immunrendszeri betegség (9 eset) és a daganatok (8 eset). Az értékelés idején a betegek 56 (1–70) infúziót, az alapvizsgálatok részvételét is összegezve 90 (4–104) infúziót kaptak. Az első 24 hétben 31 betegnek (3%) volt a natalizumabellenes antitestje következetesen pozitív. Az infúziós reakciók gyakorisága 5% (55 beteg) volt az első 48 hétben, tünetileg leginkább fejfájás és hiperszenzitivitás jellemezte, leggyakrabban azoknál, akik az újraindítás előtt csak 1–2 alkalommal kaptak natalizumabot. A súlyos mellékhatás incidenciája (16%) az alapvizsgálatokéhoz hasonló volt. 2012. február 9-ig nyolc, 2013. augusztus 23-ig 14 PML-esetet diagnosztizáltak. Valamennyi már hat hónappal a PML felfedezése előtt John Cunningham-vírus (JCV) ellenes antitest pozitív volt. Egyébként a STRATA vizsgálatban a betegek 67 %-ának legalább egyszer pozitív volt a JCV ellenes antitest teszt eredménye. A 14 PML-esetből öt beteg előzetesen (36%) immunosuppresszív kezelésben részesült. A PML 33–91 infúziót követően, korábbi expozícióval együtt

34–111 infúziót követően jelentkezett. A STRATA-betegek száma viszonylag kicsi, ezért a PML-esetek további részletes elemzését nem végezték el. A PML incidenciája hasonló a posztmarketing adatokhoz.

Klinikai állapot, EDSS

Addig, amíg az alapvizsgálat kiindulásánál a placebót és natalizumabot kapó betegek EDSS-pontja nem különbözött, két év után és a felfüggesztés során, valamint a STRATA vizsgálat induló vizitjén az eredetileg placebót kapók EDSS-pontja magasabb volt, azaz szignifikánsan rosszabb állapotúak voltak. Az EDSS-pontok 240 hét alatt stabilak maradtak, így az eredetileg placebót illetve kezdetből natalizumabot kapók értéke szignifikánsan különböző maradt. A kieső betegek (245 beteg) állapota rosszabb volt már a kiindulásnál (EDSS: 3,36 vs. 2,87) és rosszabb is maradt (3,45 vs. 2,95) a vizsgálatban maradóknál (632 beteg). Az eredetileg placebót kapók közül kevesebben maradtak a vizsgálatban (49%), mint a kezdetből natalizumabot kapók (63%). A vizsgálatban maradt betegek EDSS-értéke: 2,92 volt 14 év betegségtartam (középidő) után, a kiesőké 13 év után 3,45 volt. A relapszusráta végig alacsony maradt, a 240. héten alacsonyabb a natalizumabbal kezelt csoportban (0,15 vs. 0,22). A 240. hét végéig a betegek 58%-a (632 beteg) maradt a vizsgálatban.

A STRATA vizsgálat III. osztályú bizonyítékot ad arra, hogy a natalizumabkezelés hosszú távon stabilizálja az EDSS-pontszámot, tartósan csökkenti a relapszusok számát bár növeli a PML kialakulásának a kockázatát. A rövid ideig adott natalizumab újraindítása hosszabb szünet után növeli az immunogenitást. A kezeléssel járó PML-kockázat folyamatos éberséget kíván a kontrollok során.

Dr. Csépany Tünde PhD,
egyetemi docens,
Debreceni Egyetem, Neurológiai Klinika