

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Approvata nella seduta della Commissione PTR del 23.05.07

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI NATALIZUMAB (TYSABRI®) ATC L04AA23

Presentata da

→ Prof. Giulio Rosati, Direttore della Clinica Neurologica dell'Università di Sassari

In data Marzo 2007

Per le seguenti motivazioni (sintesi):

Indicato in monoterapia, non associato ad altri farmaci con attività sul sistema immunitario, per pazienti con sclerosi multipla (SM) recidivante-remittente che non rispondono adeguatamente o non tollerano i trattamenti disponibili.

INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE CON IL NATALIZUMAB

La Sclerosi Multipla è una malattia infiammatoria cronica che colpisce la sostanza bianca del sistema nervoso centrale, determinando disordini motori, sensitivi, visivi, oculomotori, sfinterici e cognitivi. Quando, in conseguenza dell'infiammazione della mielina, si determina un danno irreversibile degli assoni (degenerazione assonale) la malattia determina disabilità permanenti. La sclerosi multipla, nella sua forma tipica, è caratterizzata da una fase remittente-recidivante cui fa seguito, dopo un periodo di variabile durata (in media 10 anni), una fase secondariamente progressiva. Più raramente, la malattia assume un decorso progressivo fin dall'inizio. La malattia è determinata da una complessa interazione tra fattori genetici e ambientali. Sul piano patogenetico, l'ignoto agente eziologico della malattia innesca un'aggressione immunomediata di componenti della mielina, con attivazione e passaggio all'interno del sistema nervoso centrale di specifici sottogruppi linfocitari che danneggiano la mielina stessa.

La sclerosi multipla colpisce prevalentemente i giovani adulti, con un rapporto donne/uomini pari a 2,5. La Sardegna, con un'incidenza di 7 nuovi casi per 100.000 abitanti all'anno, è una delle regioni del mondo con il rischio più elevato. Nella popolazione sarda sono affette da sclerosi multipla 1,5 individui su 1000, rispetto a una prevalenza di 0,5 nel resto d'Italia. L'aspettativa di vita dei pazienti con sclerosi multipla è attualmente di 35-40 anni. Trattandosi di una condizione disabilitante nell'80% dei casi, i costi economici, sociali e umani della sclerosi multipla sono enormi.



STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

I trattamenti attualmente disponibili sono mirati agli episodi acuti, alla prevenzione delle ricadute e al miglioramento generale del quadro sintomatologico. I corticosteroidi ad alto dosaggio vengono impiegati per arginare una caduta di barriera nella fase infiammatoria, il loro impiego per brevi periodi esercita un potente effetto antiflogistico abbreviando la durata e accelerando la remissione dei sintomi.

In pazienti con sm recidivante-remittente il glatiramer acetato si è dimostrato efficace nel ridurre il tasso di recidiva, ma non sulla progressione della malattia; L' interferone beta è risultato efficace nelle esacerbazioni, nel ridurre il tasso di recidiva e nel rallentare la progressione della malattia.^{1,2,3} Altri immunomodulatori quali l'azatioprina e il mitoxantrone possono essere efficaci nel ridurre le recidive e la disabilità.

Le immunoglobuline endovena hanno mostrato, in pazienti che hanno avuto un primo evento demielinizzante, di ridurre il rischio di un secondo evento clinico o di conversione verso una diagnosi accertata di sclerosi multipla.⁴

Nei pazienti con malattia in fase di progressione Ci sono poche evidenze sull'efficacia dell'interferone beta, delle immunoglobuline endovena e del metotrexato nella riduzione delle recidive.

Commissione PTR

c/o Assessorato alla Sanità e dell'Assistenza Sociale della Regione Autonoma Sardegna

Via Roma 223, 09123 Cagliari

Tel. 070-6065336 Fax: 070-6065459

Email: san.segreteriapr@regione.sardegna.it

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Approvata nella seduta della Commissione PTR del 23.05.07



INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE⁵

Il Natalizumab è un anticorpo monoclonale, con proprietà immunomodulanti e immunosoppressive che è stato recentemente immesso in commercio (dicembre 2006) con procedura centralizzata Europea.

Il Natalizumab è disponibile sotto forma di fiale ad uso iniettabile da 300 mg e viene commercializzato con il nome Tysabri[®] e ai fini della rimborsabilità è classificato in classe H OSP1. **La dispensazione del medicinale è esclusivamente ammessa nei centri già individuati dalle regioni e già designati per la prescrizione dei farmaci della nota 65 (sclerosi multipla) dotati dei requisiti elencati nella scheda di accreditamento riportata nel sito dell'AIFA. I centri dovranno inviare all'AIFA tutti i dati relativi alla diagnosi compilando la apposita scheda di diagnosi. Il debito informativo verso l'AIFA prevede inoltre l'invio periodico di una ulteriore serie di dati (vedi sito AIFA <http://monitoraggio-farmaci.agenziafarmaco.it> Si segnala inoltre l'inclusione del farmaco nell'elenco dei farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo per segnalare l'insorgenza di eventuali reazioni avverse.**⁶

Indicazioni registrate:

Natalizumab (Tysabri[®]) è indicato come monoterapia disease-modifying nella **sclerosi multipla recidivante-remittente ad elevata attività** nei seguenti gruppi di pazienti:

- 1 Pazienti con un'elevata attività della malattia **nonostante** la terapia con interferone-beta;
- 2 Pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente grave ad **evoluzione rapida**.

Dosaggio e modalità di somministrazione:

Natalizumab deve essere somministrato attraverso un'infusione endovenosa lenta (un'ora circa) una volta ogni 4 settimane. Il farmaco deve essere somministrato con cautela in caso di terapie immunosoppressive concomitanti; i pazienti già in trattamento con interferone beta o glatiramer acetato, o che hanno effettuato terapie immunosoppressive, possono passare a natalizumab previo accertamento delle condizioni immunitarie. In caso di effetti avversi correlati al trattamento, è necessario attenderne la scomparsa, prima di iniziare il trattamento con natalizumab. Qualora dopo 6 mesi di trattamento non vi siano risultati apprezzabili deve essere valutata attentamente l'opportunità di proseguire il trattamento. **Non sono disponibili dati sulla sicurezza e l'efficacia di natalizumab oltre 2 anni**. La prosecuzione della terapia oltre questo periodo deve essere considerata soltanto dopo una rivalutazione dei possibili benefici e rischi.

Ai pazienti trattati con natalizumab deve essere consegnata la speciale tessera di segnalazione dei rischi (Carta di Allerta per il Paziente).

Le modalità di prescrizione e di follow-up (monitoraggio efficacia/sicurezza) del natalizumab sono riportate nel sito dell' AIFA e comprendono le schede che devono essere compilate dai centri ospedalieri e che costituiscono parte integrante della determinazione.

Il natalizumab aveva già ottenuto l'immissione in commercio dalla FDA nel novembre 2004 come farmaco efficace nel ridurre la frequenza delle ricadute cliniche nei soggetti con sclerosi multipla recidivante-remittente sulla base delle analisi ad interim dei 2 studi registrativi. Successivamente, febbraio 2005, il farmaco è stato ritirato dal commercio a seguito della segnalazione di 3 casi (su 3000) di leucoencefalopatia multifocale progressiva (una infezione opportunistica del SNC causata dalla riattivazione del virus JC che porta alla morte o a grave disabilità) in pazienti che erano in trattamento con altri immunosoppressori (INF β o azatioprina).

Nel giugno 2006, dopo la pubblicazione completa degli studi, la FDA ha rivalutato il profilo di sicurezza del farmaco reintroducendolo in commercio con l'indicazione d'uso in **monoterapia**, (data la mancanza di prove per definire il profilo di rischio in terapia combinata con altri immunosoppressori), nei soggetti con sclerosi multipla. Sono previste sia dalla FDA che dall' EMEA e dall' AIFA alcune avvertenze riguardo l'uso sicuro del farmaco (Informazioni specifiche da fornire ai medici, informazioni e carta di allerta ai pazienti).

L' AIFA ha autorizzato la rimborsabilità del Natalizumab nei pazienti con SM recidivante-remittente che non abbiano risposto ad un ciclo terapeutico completo e adeguato con le terapie immunomodulanti attualmente approvate per la SMRR (determinazione AIFA del 7 dicembre 2006 G.U. N. 292 del 16 dicembre 2006). In realtà esistono varie modalità per individuare i pazienti non responder rispetto alle quali non esiste un accordo degli esperti.

Commissione PTR

c/o Assessorato alla Sanità e dell'Assistenza Sociale della Regione Autonoma Sardegna

Via Roma 223, 09123 Cagliari

Tel. 070-6065336 Fax: 070-6065459

Email: san.segreteriapr@regione.sardegna.it

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Approvata nella seduta della Commissione PTR del 23.05.07

Effetti indesiderati:

I più comuni effetti indesiderati associati a Natalizumab comprendono: cefalea, stanchezza, infezioni del tratto urinario, depressione, infezioni respiratorie del tratto inferiore, dolore articolare e disturbo addominale. Negli studi clinici sono stati segnalati 3 casi di leucoencefalopatia progressiva multifocale (PML) con l'impiego concomitante di farmaci immunomodulatori o in presenza di immunosoppressione.^{7,8,9} Non è attualmente possibile escludere che il rischio di PML sia associato al solo uso di natalizumab. Si segnala inoltre che dagli studi registrativi emerge la presenza di anticorpi persistenti anti natalizumab nel 6% dei casi¹⁰⁻¹¹ Gli eventi avversi segnalati hanno indotto l'EMA a decidere per un monitoraggio attento degli eventi avversi nell'uso clinico .



EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Gli studi di fase III che hanno portato alla registrazione del farmaco in Europa sono 2 RCT, in doppio cieco, controllati verso placebo, uno dei quali in associazione al trattamento con interferone- β :

1. lo studio AFFIRM¹⁰ (the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis study)
1. lo studio SENTINEL¹¹(Natalizumab + interferone Beta 1-a)

Studi clinici del Natalizumab verso placebo:

1. Lo studio AFFIRM, volto a valutare l'efficacia e la tollerabilità di Natalizumab è stato condotto su 942 pazienti con sclerosi multipla recidivante (media dello score EDSS Espande Disability Status Scale: 2,3) randomizzati a ricevere, in rapporto 2:1, Natalizumab (300 mg per infusione endovenosa ogni 4 settimane) o placebo per un periodo di almeno due anni.

Gli end-point primari erano rappresentati dal tasso di recidiva clinica ad un anno e dal tasso di progressione della disabilità sostenuta a due anni (definita come il peggioramento di 1 o 1,5 punti rispetto allo score EDSS basale, mantenuto per 12 settimane). Tale score per le sue caratteristiche privilegia la valutazione verso quella cognitiva. In realtà esiste ancora un dibattito fra gli esperti per definire in modo uniforme le misure di esito.

Dopo 1 anno di trattamento il natalizumab ha ridotto in modo significativo il tasso di recidiva: da 0.27 ricadute per anno nel gruppo natalizumab a 0.78 nel gruppo placebo ($p < 0.001$). Tale riduzione si mantiene anche a due anni di trattamento (natalizumab: 0.23, placebo:0.73, $p < 0.001$)

La proporzione di pazienti con progressione della disabilità sostenuta a 2 anni è stata significativamente più bassa nel gruppo trattato con natalizumab (17%) che con placebo (29%) con una riduzione assoluta del rischio del 12% fra i due gruppi (HR: 0,58; I.C. al 95%:0,43-0,77; $P < 0,001$, analisi di Kaplan-Meier)

La proporzione di pazienti rimasti liberi da recidive è stata del 76% nel gruppo Natalizumab rispetto al 53% nel gruppo placebo ($p < 0,001$).

Per quanto riguarda gli endpoint secondari, dopo due anni di trattamento il 57% dei pazienti trattati con natalizumab non ha sviluppato alcuna lesione iperintensa in T2, o nessun allargamento della lesione preesistente, rispetto al 15% dei pazienti trattati con placebo ($p < 0,001$); all'esame MRI il 97% dei pazienti trattati con Natalizumab non ha presentato lesioni captanti il gadolinio rispetto al 72% dei pazienti del gruppo placebo ($p < 0,001$).

Gli eventi avversi risultati significativamente più frequenti nel gruppo trattato con Natalizumab sono stati astenia (27% contro 21%; $p = 0,048$) e reazioni allergiche (9% contro 4% $p = 0,012$).

Reazioni di ipersensibilità di qualunque tipo sono insorte in 25 pazienti che ricevevano Natalizumab (4%) mentre reazioni gravi da ipersensibilità si sono manifestate in 8 pazienti (1%). Le reazioni legate all'infusione sono state più frequentemente associate all'uso di natalizumab (24% vs 18%), fra queste la più comune era la cefalea.

2. Lo studio SENTINEL ha valutato l'efficacia e la tollerabilità di Natalizumab in pazienti con sclerosi multipla recidivante (media dello score, EDSS Espande Disability Status Scale: 2,4) che erano già in trattamento con interferone β -1a e che avevano avuto almeno una recidiva nel corso di 12 mesi precedenti la randomizzazione. 1.171 pazienti sono stati randomizzati a ricevere un trattamento continuato con interferone β -1a (30 μ g/sett) in combinazione con 300 mg di natalizumab per via endovenosa ogni 4 settimane (589 pazienti) o placebo (582

Commissione PTR

c/o Assessorato alla Sanità e dell'Assistenza Sociale della Regione Autonoma Sardegna

Via Roma 223, 09123 Cagliari

Tel. 070-6065336 Fax: 070-6065459

Email: san.segreteriapr@regione.sardegna.it

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Approvata nella seduta della Commissione PTR del 23.05.07

pazienti), per un periodo massimo di 116 settimane. Gli end-point primari erano rappresentati dal tasso di recidiva clinica ad un anno e dalla probabilità cumulativa di presentare a due anni una progressione della disabilità sostenuta (definita come il peggioramento di 1 o 1,5 punti rispetto allo score EDSS basale, mantenuto per 12 settimane).

Il trattamento combinato ha determinato una minor frequenza di progressione della disabilità sostenuta rispetto al gruppo con solo interferone β -1a (23% vs 29%) a due anni (HR: 0,76; I.C. al 95%: 0,61-0,96; P=0,02). La terapia di combinazione è risultata associata nel corso dei due anni ad un tasso annualizzato di recidiva inferiore rispetto al solo interferone beta-1a (0,34 contro 0,75; P<0,001) e per gli end-point secondari, ad un numero inferiore di lesioni nuove o di accresciute dimensioni alla risonanza magnetica per immagini T2-pesata (0,9 contro 5,4; P<0.001).

La proporzione dei pazienti che è rimasta libera da recidive è stata del 67% nel gruppo natalizumab ed interferone beta-1 contro il 46% dei pazienti trattati solamente con interferone beta-1 (p < 0,001).

Gli eventi avversi associati in modo significativo, alla terapia di combinazione comprendevano ansia, faringite, congestione sinusale ed edema periferico. Due casi di Leucoencefalopatia multifocale progressiva, uno dei quali fatale, sono stati diagnosticati fra i pazienti trattati con Natalizumab.

In conclusione l'aggiunta del Natalizumab all'interferone β -1a è risultata significativamente più efficace del solo interferone β -1a in pazienti con sclerosi multipla recidivante, tuttavia sono necessari ulteriori studi per determinare con esattezza i benefici e i rischi di questo trattamento combinato⁶.



VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSA INDICAZIONI

Non sono disponibili studi clinici che confrontino direttamente i farmaci impiegati nella sclerosi multipla



VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO:

Gli studi disponibili del farmaco utilizzato da solo o in associazione sembrano dimostrarne l'efficacia rispetto al placebo, ma restano molti dubbi sul profilo di rischio che non risulta ancora ben definito. Il farmaco quindi dovrebbe essere considerato un'opzione terapeutica quando gli altri trattamenti disponibili sono stati inefficaci o mal tollerati.

Il farmaco rientra nella lista AIFA dei medicinali sottoposti a monitoraggio intensivo per insorgenza di reazioni avverse che è necessario segnalare attraverso le schede predisposte.



COSTO DEI FARMACI:

Il prezzo al pubblico attuale di una fiala di Tysabri[®] da 300mg è di 2.681,09 € e deve essere somministrata ogni 28 giorni.

Il prezzo stabilito dalla determinazione AIFA del 07.12.2006 è € 2.970,74

Il prezzo ex-factory (IVA inclusa) 1.800,00 euro (1800 x 24 mesi=43.200x 10 pazienti=432.000 euro (tetto di spesa AIFA 37.713.600 euro)

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Approvata nella seduta della Commissione PTR del 23.05.07

Espressione circa l'inserimento in PTR : ☺☐ ☹☐ ✎☐ ◆

☺= proposta di inserimento **accolta**

Per le seguenti motivazioni:

Il farmaco è inserito nel PTR collocandolo per l'utilizzo in seconda linea, quando si rileva una mancata risposta al trattamento con interferone beta. Il natalizumab è destinato esclusivamente a pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente, come da indicazioni in scheda tecnica.

La letteratura attualmente disponibile suggerisce molta cautela per mancanza di dati conclusivi su efficacia e sicurezza a lungo termine. Lo studio AFFIRM fa riferimento ad una scala di valutazione dei pazienti sbilanciata sull'attività motoria piuttosto che sulle capacità cognitive. Restano dubbi circa l'effettivo profilo di sicurezza, ciò ha indotto l'AIFA a raccomandare un monitoraggio intensivo dell'uso del farmaco e degli eventi avversi.

BIBLIOGRAFIA

1. Jacobs LD. et al, Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:898–904
2. Comi G. et al, Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001;357:1576–1582.
3. Rice G PA. et al, Interferon in relapsing-remitting multiple sclerosis. In: The Cochrane Library, Issue 4, 2005.
4. Achiron A. et al, Intravenous immunoglobulin treatment following the first demyelinating event suggestive of multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Neurol* 2004;61:1515–1520.
5. Scheda tecnica del prodotto
6. BIF XIV n.2 2007
7. Langer-Gould A, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab. *N Engl J Med* 2005; 353: 375-81.
8. Kleinschmidt-DeMasters BK, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta-1a for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 369-74.
9. Van Assche G, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005; 353: 362-8.
10. Polman CH. Et al (Affirm investigators), A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. 2006; *N Engl J Med* 354:899-910
11. Rudick RA. Et al (Sentinel investigators), Natalizumab plus Interferon Beta-1a for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:911-923