

Długoterminowe leczenie natalizumabem w praktyce klinicznej

Alina Kułakowska

Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

STRESZCZENIE

Natalizumab, przeciwciało monoklonalne przeciwko α_4 -integrynie, jest cenną opcją terapeutyczną w przypadku rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. Ostatnie lata przyniosły wiele nowych doniesień na temat wysokiej skuteczności i profilu bezpieczeństwa tego leku. Pozwoliło to na opracowanie algorytmu postępowania mającego na celu stratyfikację ryzyka wystąpienia postępującej wieloogniskowej encefalopatii — najczęstszej ciężkiej infekcji oportunistycznej w przebiegu terapii natalizumabem. Po ostatniej modyfikacji (1 lipca 2018 r.) program lekowy leczenia stwardnienia rozsianego lekami drugiej linii (B.46) dopuszcza rozpoczęcie terapii natalizumabem również u chorych z obecnością przeciwciał przeciwko wirusowi JC w surowicy.

Polski Przegląd Neurologiczny 2019; 15 (1), 32–39

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, natalizumab, wirus JC

WPROWADZENIE

Natalizumab, przeciwciało monoklonalne przeciwko α_4 -integrynie, jest lekiem od kilkunastu lat stosowanym w terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (RRMS, *relapsing-remitting multiples sclerosis*) [1]. W ostatnich latach pojawiło się wiele nowych doniesień [2–9] na temat skuteczności i bezpieczeństwa leku, co pozwala na coraz skuteczniejsze szacowanie korzyści i ryzyka terapii.

SKUTECZNOŚĆ NATALIZUMABU W BADANIU REJESTRACYJNYM

W randomizowanym, wieloośrodkowym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu klinicznym AFFIRM (*Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*; NCT00027300), które objęło 942 pacjentów z RRMS w wieku 18–50 lat, wykazano, że w porównaniu z placebo natalizumab nie tylko znamienne obniżał ryzyko rzutu choroby, ale także wyraźnie,

o 42% w ciągu 2 lat, ograniczał ryzyko progresji niepełnosprawności [10]. Ponadto analiza *post hoc* ujawniła, że prawdopodobieństwo wystąpienia trwałego obniżenia punktacji rozszerzonej skali niewydolności ruchowej (EDSS, *Expanded Disability Status Scale*) o minimum 1 punkt było o prawie 70% wyższe w grupie chorych leczonych natalizumabem (ocena wg EDSS na początku badania $\geq 2,0$ pkt.) niż w grupie przyjmującej placebo [11].

Na podstawie obrazów rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) wykonanych w trakcie badania AFFIRM stwierdzono, że w porównaniu z placebo natalizumab redukował o 83% średnią liczbę nowych lub powiększających się hiperintensywnych ognisk w obrazie T2 i o 92% liczbę aktywnych ognisk wzmacniających się po podaniu gadoliny (Gd+) [10]. Prawie 30% pacjentów otrzymujących w badaniu natalizumab nie wykazywało klinicznej (brak rzutów i brak progresji choroby) ani radiologicznej (brak nowych zmian

ADRES DO KORESPONDENCJI:

prof. dr hab. n. med. Alina Kułakowska, Klinika Neurologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny, ul. Skłodowskiej-Curie 24a, 15–276 Białystok, tel. 85 74 68 326, e-mail: alakul@umb.edu.pl

Copyright © 2019 Via Medica | ISSN 1734–5251 | DOI: 10.5603/PPN.2019.0008

T2 i Gd+) aktywności choroby, co jednoznacznie dowodziło wysokiej skuteczności leku [12].

SKUTECZNOŚĆ NATALIZUMABU W PRAKTYCE KLINICZNEJ

Wysoką skuteczność natalizumabu obserwowaną w randomizowanym badaniu rejestracyjnym również potwierdzono po jego rejestracji i wprowadzeniu na rynek w tzw. praktyce klinicznej. Badania obserwacyjne prowadzone w warunkach praktyki klinicznej obejmują całą populację chorych (nie tylko grupę wyselekcjonowaną przez kryteria włączenia/wyłączenia do randomizowanego badania klinicznego) i trwają dostatecznie długo, by umożliwić wyciągnięcie wniosków na temat długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa leków. Dane z badań obserwacyjnych prowadzonych w warunkach praktyki klinicznej (RWD, *real-world data*) są cennym uzupełnieniem informacji uzyskanych w wyniku randomizowanych badań rejestracyjnych.

Badanie TOP (*Tysabri Observational Program*; NCT00493298) jest prospektywnym wielośrodkowym otwartym badaniem obserwacyjnym prowadzonym w warunkach rutynowej praktyki klinicznej w Europie, Australii, Kanadzie i Argentynie. Głównym celem badania jest ocena długoterminowego bezpieczeństwa leku, choć gromadzone są także dane na temat skuteczności natalizumabu (preparat *Tysabri*[®]) stosowanego w leczeniu RRMS, podawanego dożylnie w dawce 300 mg co 4 tygodnie. W 2014 roku opublikowano wyniki uzyskane po 5 latach obserwacji w badaniu TOP, które obejmowało wówczas 4821 pacjentów [13]. Potwierdziły one bardzo wysoką skuteczność leku. Roczny wskaźnik rzutów (ARR, *annual relapse rate*) zmniejszył się z 1,99 (w ciągu 12 miesięcy poprzedzających zastosowanie natalizumabu) do 0,31 w pierwszym roku leczenia i przez następne lata utrzymywał się na zbliżonym poziomie. W ciągu 5 lat obserwacji średnia punktacja według EDSS w grupie leczonych chorych nie zmieniła się, co świadczy o braku progresji niepełnosprawności. W 2018 roku na XXXIV kongresie *European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis* (ECTRIMS) w Berlinie przedstawiono wyniki 10-letniej obserwacji w badaniu TOP [2],

które generalnie potwierdzają korzystne rezultaty obserwacji 5-letniej. Skumulowane prawdopodobieństwo redukcji niepełnosprawności w grupie chorych leczonych natalizumabem ($n = 6148$) oszacowano na ponad 30%, natomiast prawdopodobieństwo jej progresji wynosiło poniżej 30%.

Z praktycznego punktu widzenia zarówno dla chorych, jak i dla lekarzy szczególnie pożądane wydaje się uzyskanie redukcji niepełnosprawności. W 2017 roku na VII Kongresie ACTRIMS-ECTRIMS (*American and European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis*) [3] przedstawiono doniesienie na temat zmniejszenia niepełnosprawności u chorych leczonych natalizumabem w badaniu TOP: u 23,5% z nich obserwowano utrzymującą się 24 tygodnie redukcję niepełnosprawności o minimum 1 punkt według EDSS. Największe prawdopodobieństwo poprawy stwierdzono w pierwszym roku leczenia, a efekt poprawy utrzymywał się u większości chorych w ciągu następnych 7 lat obserwacji. Po głębszej analizie obserwowanego w badaniu TOP zjawiska redukcji niepełnosprawności [4] stwierdzono, że 60,5% pacjentów uzyskało poprawę przynajmniej w zakresie jednego systemu funkcjonalnego (FS, *functional system*). Leczenie natalizumabem nie wiązało się z poprawą w jednym konkretnym FS (obserwowano ją u różnych chorych w różnych FS ocenianych w skali EDSS), a największe prawdopodobieństwo poprawy występowało u chorych uprzednio nieleczonych innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMT, *disease modifying therapy*). Korzystny wpływ wczesnego włączenia terapii natalizumabem zarówno na poprawę niepełnosprawności, jak i na redukcję ARR w badaniu TOP potwierdzili też Spelman i wsp. [5]. Wykazano, że zastosowanie leku w pierwszym roku od rozpoznania powoduje znamienne wyższą kumulację prawdopodobieństwa ograniczenia niepełnosprawności (49%) niż w ciągu 1–5 lat (38,1%) i ponad 5 lat (26,3%) od rozpoznania (odpowiednio: $p < 0,02$ i $p < 0,002$) [5].

BEZPIECZEŃSTWO LECZENIA NATALIZUMABEM

Na przykładzie natalizumabu można wyraźnie zauważyć, jak istotną rolę w ocenie bezpieczeństwa

stosowanego leczenia odgrywają dane RWD płynące z praktyki klinicznej. W badaniu rejestracyjnym AFFIRM dowiedziono, że tylko dwa działania niepożądane istotnie częściej występowały u chorych leczonych natalizumabem niż w grupie placebo. Były to zmęczenie i reakcje alergiczne. W 2004 roku lek został dopuszczony przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) do stosowania w monoterapii u chorych z RRMS. Jednak już w 2005 roku natalizumab wycofano z obrotu na skutek stwierdzenia 3 przypadków postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML, *progressive multifocal leukoencephalopathy*) — 2 z nich wystąpiły u chorych z RRMS stosujących terapię skojarzoną interferonem beta 1a i natalizumabem [14]. Po dokładnej analizie stosunku korzyści terapeutycznych do ryzyka PML, rok później lek został ponownie zaakceptowany przez FDA w ramach ściśle nadzorowanego programu lekowego. W tym samym czasie został dopuszczony do stosowania w Europie jako lek drugiej linii — podawany w przypadku nieskuteczności interferonów beta lub octanu glatirameru i u chorych z szybko postępującą ciężką postacią stwardnienia rozsianego (RES-MS, *rapidly evolving severe multiple sclerosis*) [1].

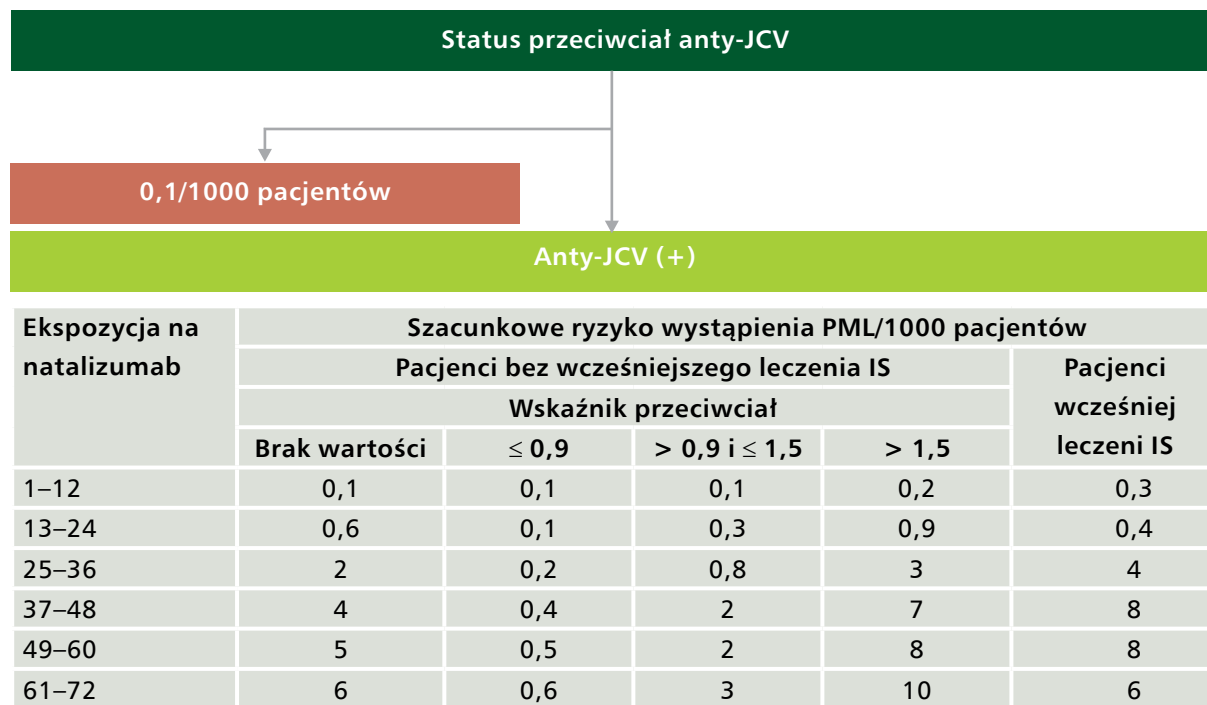
W związku z potrzebą oceny długoterminowego bezpieczeństwa terapii natalizumabem w 2007 roku zainicjowano opisane wcześniej badanie obserwacyjne TOP, które jest nadal kontynuowane. W trakcie pierwszych 5 lat obserwacji TOP [13] ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 8% pacjentów, przy czym u 2,6% działania te uznano za związane lub prawdopodobnie związane z leczeniem natalizumabem. Najczęstszym ciężkim działaniem niepożądanym były infekcje (dotyczyły 1,9% pacjentów). U 18 chorych (0,4%) zdiagnozowano PML, 4 z nich przyjmowało wcześniej leki immunosupresyjne, a 13 stosowało wcześniej przynajmniej jeden lek modyfikujący przebieg choroby. Postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię obserwowano średnio po 29 dawkach natalizumabu, a 14 z 18 chorych było leczonych dłużej niż 2 lata. Reakcja anafilaktyczna związana z natalizumabem wystąpiła u 0,2% leczonych. U 24 pacjentów zdiagnozowano chorobę nowotworową,

najczęstszym nowotworem był rak piersi (7 przypadków). Odnotowano 9 zgonów, między innymi 3 samobójstwa, jeden zgon z powodu posocznicy u chorego z PML i 2 z powodu zatoru tętnicy płucnej. Po 10 latach obserwacji TOP [2] nie ujawniły się żadne nowe działania niepożądane. Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 13,5% pacjentów, u 4,6% wiązały się z leczeniem natalizumabem. Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były PML i zespół rekonstrukcji immunologicznej (IRIS, *immune reconstitution inflammatory syndrome*). Częstość występowania infekcji oportunistycznych i nowotworów w trakcie pierwszych 3 lat leczenia i po 3 latach terapii była podobna. Najczęstszą ciężką infekcją oportunistyczną była PML (n = 52), a najczęstszym nowotworem — rak piersi (n = 12).

Inne badania obserwacyjne miały również na celu ocenę bezpieczeństwa długoterminowej terapii natalizumabem. Wśród nich można wymienić: badanie STRATA (*Safety of TYSABRI Re-dosing and Treatment Study*; NCT00306592 i NCT00297232), które objęło 1094 pacjentów biorących udział w randomizowanych badaniach klinicznych oceniających natalizumab, i badanie TYGRIS (*Tysabri Global Observation Program in Safety*; NCT00477113), do którego w 2006 roku włączono 6508 pacjentów leczonych w Stanach Zjednoczonych, Australii i niektórych krajach europejskich. Rezultaty tych obserwacji były zbieżne z uzyskanymi w trakcie badania TOP i wskazywały na PML jako najczęstsze ciężkie działanie niepożądane związane z leczeniem natalizumabem [6, 15].

STRATYFIKACJA RYZYKA WYSTĄPIENIA PML

Gromadzenie na szeroką skalę danych o przypadkach PML, które wystąpiły u leczonych pacjentów, umożliwiło opracowanie algorytmu pozwalającego na stratyfikację ryzyka rozwoju PML związanej z terapią natalizumabem [16, 17]. Bardzo istotną rolę w tym procesie odegrał też łatwy dostęp wszystkich europejskich ośrodków leczących tym lekiem do oznaczania przeciwciał przeciwko wirusowi Johna Cunninghama (anti-JCV Ab, *anti-John Cunningham virus antibody*) w surowicy chorych na RRMS na koszt producenta leku w jednym



Rycina 1. Algorytm oszacowania ryzyka wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML, *progressive multifocal leukoencephalopathy*) (w zależności od wskaźnika przeciwciał i czasu leczenia natalizumabem). W oparciu o połączoną kohortę 21 696 pacjentów uczestniczących w badaniach STRATIFY-2, TOP, TYGRIS i STRATA; JCV (*John Cunningham virus*) — wirus Johna Cunninghama; IS (*immunosuppressive*) — immunosupresyjnie

referencyjnym laboratorium (*Laboratorium Unilabs* w Danii) za pomocą immunoenzymatycznego testu diagnostycznego STRATIFY JCV® DxSelect™ (ELISA).

Czynnikami zwiększającymi ryzyko wystąpienia PML są: obecność anti-JCV Ab, dłuższy czas leczenia (zwłaszcza > 24 miesięcy) i stosowanie innych leków immunosupresyjnych przed włączeniem natalizumabu [16] (ryc. 1). Test na obecność anti-JCV Ab ma dużą wartość predyktoryjną w ocenie ryzyka rozwoju PML. U pacjentów seronegatywnych ryzyko rozwoju tej infekcji oportunistycznej jest bardzo niskie. Ponad 99% chorych, dla których były dostępne dane co do ich serostatusu w ciągu 6 miesięcy przed rozpoznaniem PML, miało dodatnio miano anti-JCV Ab. U pacjentów, u których nie stwierdza się anti-JCV Ab, czas trwania leczenia i wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych nie mają wpływu na ocenę ryzyka rozwoju PML [16].

W przypadku pacjentów seropozytywnych, nieleczonych wcześniej lekami immunosupresyjnymi, wartość wskaźnika anti-JCV Ab pozwala zróznić

ryzyko rozwoju PML na wyższe i niższe. Niskie wartości tego wskaźnika (≤ 0,9) wiążą się z niskim ryzykiem rozwoju PML nawet u chorych długo leczonych (w opracowaniu uwzględniono maksymalnie 6 lat terapii). U chorych z wysokimi wartościami wskaźnika anti-JCV Ab (> 1,5), wcześniej nieleczonych immunosupresyjnie, w drugim roku terapii natalizumabem ryzyko rozwoju PML pozostaje niskie, ale kontynuacja leczenia istotnie to ryzyko zwiększa (ryc. 1).

Reasumując, podwyższone ryzyko rozwoju PML występuje:

- u pacjentów obciążonych trzema znanymi czynnikami ryzyka rozwoju PML (obecność anti-JCV Ab, czas terapii natalizumabem > 2 lat i wcześniejsze leczenie immunosupresyjne);
- u osób bez wcześniejszego leczenia immunosupresyjnego, z wysokim wskaźnikiem anti-JCV Ab leczonych natalizumabem ponad 2 lata.

U chorych obciążonych podwyższonym ryzykiem rozwoju PML należy, oprócz wykonywanego rutynowo co 12 miesięcy badania MRI z kontrastem, co 3–6 miesięcy wykonywać MRI według tak

zwanego skróconego protokołu, obejmującego opcje w sekwencjach FLAIR (*fluid attenuated inversion recovery*), T2 i DWI (*diffusion-weighted imaging*), w celu wczesnego wychwycenia ewentualnych zmian typowych dla PML [16]. Badanie to jest istotne, ponieważ wcześniejsze rozpoznanie PML (zanim pojawią się objawy kliniczne) poprawia rokowanie. W przypadku podejrzenia PML należy natychmiast przerwać leczenie natalizumabem i prowadzić dalszą diagnostykę w celu potwierdzenia bądź wykluczenia tej choroby.

U chorych seronegatywnych zaleca się oznaczenie anti-JCV Ab co 6 miesięcy. Natomiast uważa się, że u chorych z wyjściowo (przed włączeniem natalizumabu) niskim wskaźnikiem przeciwciał nie jest konieczne ich oznaczenie przez pierwsze 2 lata terapii, a następnie należy wykonywać badanie co 6 miesięcy [16]. Polski program lekowy leczenia stwardnienia rozsianego lekami drugiej linii (B.46) nakazuje wykonywanie oznaczeń anti-JCV Ab co 6 miesięcy u wszystkich chorych leczonych natalizumabem, niezależnie od ich serostatusu i wartości wskaźnika przeciwciał.

W 2016 roku przedstawiono wyniki przeprowadzonego w Stanach Zjednoczonych obserwacyjnego badania STRATIFY-2 (*JC Virus Antibody Study of Participants With Relapsing Forms of MS Receiving Treatment With Natalizumab*; NCT01070836), do którego wyjściowo włączono ponad 10 tysięcy pacjentów [8]. Celem badania była ocena stabilności wskaźnika anti-JCV Ab. Prawdopodobieństwo zmiany wartości wskaźnika z poniżej 0,9 (włączając do tej grupy pacjentów seronegatywnych) na wartość powyżej 0,9 lub większą niż 1,5 w ciągu 4 lat wynosiło, odpowiednio: 18,4% i 13% (roczne prawdopodobieństwo zmiany wynosiło odpowiednio: 4,6% i 3,3%). Dla pacjentów z wyjściowym wskaźnikiem anti-JCV Ab poniżej 0,9 skumulowane prawdopodobieństwo utrzymania w ciągu 4 lat wartości wskaźnika poniżej 0,9 i poniżej 1,5 przekraczało 80%.

Analiza oznaczeń wskaźnika anti-JCV Ab wykonanych w trakcie randomizowanego, kontrolowanego placebo badania ASCEND (*A Clinical Study of the Efficacy of Natalizumab on Reducing Disability Progression in Participants With Secondary*

Progressive Multiple Sclerosis; NCT01416181) również potwierdza dużą stabilność wartości wskaźnika w czasie (badanie trwało 2 lata), a także wskazuje, że w grupach pacjentów leczonych natalizumabem i otrzymujących placebo obserwowano podobne zmiany wartości wskaźnika [7]. Podobne wyniki wskazujące na stabilność wskaźnika przeciwciał w ciągu 6 lat otrzymali także Hegena i wsp. [18].

LECZENIE NATALIZUMABEM W POLSCE

W badaniu rejestracyjnym AFFIRM uczestniczyły również polskie ośrodki, które wykazały się wysoką rekrutacją pacjentów. Badanie rozpoczęło się w 2002 roku, kiedy to w naszym kraju nie istniał żaden program leczenia stwardnienia rozsianego, jedynie nieliczni chorzy otrzymywali refundowane leczenie interferonem beta lub octanem glatirameru na skutek indywidualnych decyzji lokalnych kas chorych. Dla większości pacjentów udział w badaniu klinicznym, nawet z grupą placebo, był jedyną szansą na leczenie. W badaniu AFFIRM randomizacja do grupy leczonej natalizumabem i grupy placebo była jak 2:1, czyli 2/3 uczestników otrzymało aktywny lek i lekarze prowadzący mogli z łatwością zauważyć, że większość chorych nie wykazywała klinicznej aktywności choroby.

Po rejestracji natalizumabu wszyscy uczestnicy badania mogli rozpocząć bądź kontynuować leczenie natalizumabem (300 mg dożylnie co 4 tygodnie) w badaniu klinicznym czwartej fazy (C-1808). Pojawienie się przypadków PML spowodowało wycofanie leku z rynku i wstrzymanie wszelkich badań klinicznych z jego zastosowaniem. Odstawienie natalizumabu skutkowało u większości chorych wystąpieniem rzutów — u prowadzonych przez autorkę niniejszej pracy pacjentów były to w większości przypadków rzuty lekkie i o średnim nasileniu, dobrze odpowiadające na steroidoterapię. Po ponownej rejestracji leku wznowiono także jego badania kliniczne i osoby biorące uprzednio udział w badaniu C-1808 mogły kontynuować leczenie natalizumabem w badaniu STRATA (NCT00297232).

Później polskie ośrodki uczestniczyły jeszcze w kilku innych badaniach klinicznych natalizumabu — zarówno trzeciej fazy, na przykład SURPASS

(*Study Evaluating Rebif, Copaxone, and Tysabri for Active Multiple Sclerosis*; NCT01058005) i ASCEND (NCT01416181), jak i czwartej fazy, na przykład TIMER (A *Prospective, Open-label, Non-randomized, Clinical Trial to Determine if Natalizumab Improves Ambulatory Measures in Relapsing-remitting Multiple Sclerosis Patients*; NCT00871780). Celem badania TIMER, którego wyniki opublikowano w 2015 roku [19], była ocena wpływu natalizumabu na sprawność chodu. Wykazano w nim, że lek zwiększa szybkość chodzenia w testach 25 stóp (T25FW) i 100 metrów (T100MW), przy czym test T100MW okazał się czulszy; przy jego użyciu łatwiej wychwycić zmianę sprawności chodu.

Udział w badaniach klinicznych z zastosowaniem natalizumabu był dla polskich pacjentów nie tylko szansą na efektywne leczenie w trakcie trwania badań, ale po wprowadzeniu w 2013 roku programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego lekami drugiej linii (B.46) umożliwił im uzyskanie terapii refundowanej przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Program lekowy zawierał początkowo zapis, że leczenie refundowane natalizumabem mogą otrzymać chorzy już leczeni tym lekiem, o ile terapia ta była zainicjowana zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) *Tysabri*[®] [1]. Według ChPL do zastosowania preparatu *Tysabri*[®] kwalifikują się pacjenci: z wysoce aktywną chorobą mimo pełnego i właściwego cyklu leczenia co najmniej jednym DMT lub pacjenci z RES-MS, definiowaną jako dwa lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu roku oraz jedna lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu albo znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonanym badaniem MRI. Większość pacjentów z badań klinicznych trzeciej i czwartej fazy przed włączeniem do nich spełniała te kryteria.

Do tej pory w Polsce u chorych leczonych natalizumabem odnotowano 4 przypadki PML — wszystkie wystąpiły u seropozytywnych pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniu rejestracyjnym AFFIRM. Dwójka pierwszych chorych zmarła w krótkim czasie od ustalenia rozpoznania PML. Pozostałe dwie pacjentki zachorowały w latach

2012 i 2013, każda otrzymała więcej niż 80 dawek natalizumabu. Obie przeżyły, ale ich stan neurologiczny (przed zachorowaniem punktacja wg EDSS wynosiła, odpowiednio, 1 i 3 pkt.) istotnie się pogorszył — poruszają się z pomocą i wymagają opieki innych osób.

Program lekowy drugiej linii, który wszedł w życie w 2013 roku, zarówno w przypadku nieskuteczności leków pierwszej linii, jak i RES dopuszczał włączanie natalizumabu tylko u pacjentów seronegatywnych, w surowicy których nie stwierdzono obecności anti-JCV Ab. Było to swoistym ewenementem niezgodnym z ChPL i niewystępującym w żadnym innym kraju. Taki zapis programu nie oznaczał bynajmniej, że żaden chory seropozytywny nie mógł być w nim leczony. Do programu mogli zostać włączeni chorzy, którzy byli wcześniej leczeni zgodnie z ChPL, niezależnie od ich serostatusu (np. wspomniani chorzy z badań klinicznych). Terapię w programie mogli też kontynuować — mimo że ryzyko rozwoju PML się zwiększa wraz z wydłużaniem czasu leczenia — pacjenci, których serostatus zmienił się na dodatni w trakcie leczenia. W efekcie na początku 2018 roku w programie lekowym B.46 natalizumabem leczono 56 pacjentów seropozytywnych, co stanowiło 15% wszystkich chorych przyjmujących ten preparat. W tej grupie znajdują się też niektórzy seropozytywni uczestnicy badania AFFIRM, którzy w pełni świadomi ryzyka rozwoju infekcji oportunistycznej, są leczeni już około 14 lat (po odliczeniu przerwy w latach 2005–2007). W praktyce wielu polskich neurologów ma zatem doświadczenie w leczeniu natalizumabem pacjentów seropozytywnych i na co dzień, we współpracy z pacjentem i jego najbliższą rodziną (co należy podkreślić), mając na względzie dobro chorego, podejmuje decyzje terapeutyczne o kontynuacji lub przerwaniu terapii.

Modyfikacja programu lekowego drugiej linii (B.46), która nastąpiła w lipcu 2018 roku, nie tylko zniósła ograniczenie czasowe terapii w programie, ale też pozwala obecnie na rozpoczęcie leczenia natalizumabem u chorych z występowaniem w surowicy anti-JCV Ab. Szkoda jedynie, że nie złagodzono kryteriów włączenia terapii i pacjenci pod tym względem nie mogą być leczeni zgodnie z ChPL.

Zwolennicy uprzedniego zapisu programu nie pozwalającego na włączanie terapii pacjentom seropozytywnym argumentują, że dzięki temu w Polsce nie pojawiły się nowe przypadki PML. Zapewne jest to częściowo prawda, ale trzeba mieć świadomość, że zapis ten spowodował też trudne dziś do oszacowania straty społeczne i ekonomiczne związane z inwalidztwem seropozytywnych chorych z RES, którzy do 2017 roku (do momentu refundacji alemtuzumabu) nie mieli żadnej skutecznej opcji terapeutycznej w programach lekowych. Wszystkie standardy leczenia RRMS zalecają, aby przy wyborze DMT kierować się, we współpracy z pacjentem, analizą potencjalnych korzyści i ryzyka terapii na podstawie ChPL dostępnych preparatów i piśmiennictwa naukowego. Polscy neurologi i ich pacjenci również chcieliby, aby zapisy programów lekowych im na to pozwalały.

Dodatkową nadzieję na poprawę bezpieczeństwa leczenia natalizumabem dają obserwacje wskazujące, że podawanie leku w 6–8-tygodniowych odstępach nie zmniejsza jego efektywności terapeutycznej, a może obniżyć ryzyko wystąpienia PML u seropozytywnych chorych [8, 20, 21]. W retrospektywnej analizie danych, która objęła ponad 2 tysiące pacjentów, przeprowadzonej w Stanach Zjednoczonych, wykazano, że natalizumab podawany co 8 tygodni odznacza się podobną skutecznością do stosowanego co 4 tygodnie. Wydłużenie odstępu między dawkami nie obniżało efektywności terapii, wyrażonej jako ARR, jak również nie wpływało na radiologiczną aktywność choroby (ogniska Gd (+), nowe/powiększające się ogniska T2). Bardzo podobny odsetek pacjentów z grupy z wydłużonym odstępem między dawkami i grupy „standardowego dawkowania” (61% v. 62%) osiągnął wskaźnik braku aktywności choroby (NEDA, *no evidence of disease activity*). W grupie chorych (n = 905) otrzymujących natalizumab co 8 tygodni nie odnotowano przypadków PML, a w grupie pacjentów leczonych standardowo (n = 1099) wystąpiły 4 zachorowania [21]. Na LXX Kongresie Amerykańskiej Akademii Neurologii w 2018 roku zaprezentowano wyniki rejestru

TOUCH® (TOUCH® *Prescribing Program*) wskazujące, że wydłużenie odstępu między dawkami natalizumabu wiąże się z istotnie niższym ryzykiem rozwoju PML u seropozytywnych pacjentów [8]. Biorąc pod uwagę dane RWD, producent leku zainicjował badanie kliniczne trzeciej fazy NOVA (NCT03689972) mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa natalizumabu podawanego w dawce 300 mg w odstępach 6-tygodniowych u chorych z RRMS, u których zmieniono dawkowanie po roku standardowego podawania leku co 4 tygodnie. Grupę referencyjną stanowią pacjenci z RRMS, u których po roku leczenia utrzymano standardowe dawkowanie leku (300 mg co 4 tygodnie).

Strategię wydłużonego odstępu między dawkami natalizumabu (300 mg co 6 tygodni) autorka niniejszego artykułu zastosowała u jednej z pacjentek, seropoztywnej uczestniczki badania AFFIRM, u której nastąpił wzrost wartości wskaźnika anti-JCV Ab powyżej 0,9. Po zmodyfikowaniu dawkowania wartość wskaźnika przeciwciał zmalała poniżej 0,9 i od ponad roku utrzymuje się w bezpiecznym przedziale. Nie doszło też do uaktywnienia choroby i stan neurologiczny pacjentki pozostaje stabilny [22].

Podsumowując, natalizumab wykazuje wysoką skuteczność w leczeniu aktywnych postaci RRMS. Terapia tym lekiem niesie też ze sobą ryzyko dość dobrze poznanych działań niepożądanych, takich jak ciężka infekcja oportunistyczna — PML. Obecnie można skorzystać z algorytmu pozwalającego na szacowanie ryzyka rozwoju PML u chorych leczonych natalizumabem. Daje to możliwość lepszego określenia potencjalnego ryzyka i korzyści terapii w momencie rozpoczynania leczenia i przy podejmowaniu decyzji o jego kontynuacji.

PIŚMIENNICTWO

1. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/.../anx_138819_pl.pdf. (31.03.2019).
2. Kappos L, Butzkueven H, Spelman T, et al. on behalf of the TYSABRI Observational Program [TOP] Investigators. Real-world data from over 10 years in the TYSABRI® Observational Program: long-term safety and effectiveness of natalizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. ECTRIMS Online Library. Kappos L. Oct 11, 2018; 228751.
3. Wiendl H, Butzkueven H, Kappos L, et al. Characteristics of real-world disability improvement in relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with natalizumab in the TYSABRI® Observational Program; ECTRIMS Online Library. Oct 26, 2017; 200401.

4. Wiendl H, Butzkueven H, Kappos L, et al. Real-world improvement across functional systems (FS) in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) patients treated with natalizumab in the TYSABRI® Observational Program (TOP) (P6.383). *Neurology*. 2018; 90(15 Suppl).
5. Spelman T, Butzkueven H, Kappos L, et al. In treatment-naive patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS), initiating natalizumab earlier is associated with greater disability improvement than delaying treatment: real-world results from the TYSABRI® Observational Program (TOP) (P6.350). *Neurology*. 2017; 88(16 Suppl).
6. Foley J, Carrillo-Infante C, Wenten M, et al. Long-term safety of natalizumab treatment in multiple sclerosis (MS) in clinical practice: results from the Tysabri global observational program in safety (TYGRIS). *ECTRIMS Online Library*. Sep 16, 2016; 145912.
7. Mason L, Berger T, Kapoor R, Hartung H-P, Chang I, Ren Z, et al. Longitudinal stability of anti-JC virus antibody index over two years in patients treated with natalizumab in the ASCEND study. *ECTRIMS Online Library*. Mason L. Oct 11, 2018; 228767.
8. Campagnolo D, Dong Q, Lee L, et al. Statistical analysis of PML incidences of natalizumab-treated patients from 2009 to 2016: outcomes after introduction of the Stratify JCV® DxSelect™ antibody assay. *J Neurovirol*. 2016; 22(6): 880–881, doi: [10.1007/s13365-016-0482-z](https://doi.org/10.1007/s13365-016-0482-z), indexed in Pubmed: [27730447](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27730447/).
9. Zhovtis Ryerson L, Foley J, Chang I, Kister I, Cutter G, Metzger R, et al. Natalizumab Extended Interval Dosing Is Associated with a Reduction in Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Risk in the TOUCH® Registry. *ACTRIMS Forum 2018 San Diego, CA*.
10. Balcer LJ, Galetta SL, Calabresi PA, et al. AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006; 354(9): 899–910, doi: [10.1056/NEJMoa044397](https://doi.org/10.1056/NEJMoa044397), indexed in Pubmed: [16510744](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16510744/).
11. 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(8): 970–979, doi: [10.1177/1352458511399611](https://doi.org/10.1177/1352458511399611), indexed in Pubmed: [21421809](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21421809/).
12. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol*. 2009; 8(3): 254–260, doi: [10.1016/S1474-4422\(09\)70021-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70021-3), indexed in Pubmed: [19201654](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19201654/).
13. Butzkueven H, Kappos L, Pellegrini F, et al. TYSABRI Observational Program (TOP) Investigators. Efficacy and safety of natalizumab in multiple sclerosis: interim observational programme results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014; 85(11): 1190–1197, doi: [10.1136/jnnp-2013-306936](https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-306936), indexed in Pubmed: [24532785](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24532785/).
14. Radue EW, Stuart WH, Calabresi PA, et al. SENTINEL Investigators, SENTINEL Investigators. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006; 354(9): 911–923, doi: [10.1056/NEJMoa044396](https://doi.org/10.1056/NEJMoa044396), indexed in Pubmed: [16510745](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16510745/).
15. O'Connor P, Goodman A, Kappos L, et al. Long-term safety and effectiveness of natalizumab redosing and treatment in the STRATA MS Study. *Neurology*. 2014; 83(1): 78–86, doi: [10.1212/WNL.0000000000000541](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000541), indexed in Pubmed: [24898925](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24898925/).
16. McGuigan C, Craner M, Guadagno J, et al. Stratification and monitoring of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy risk: recommendations from an expert group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016; 87(2): 117–125, doi: [10.1136/jnnp-2015-311100](https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-311100), indexed in Pubmed: [26492930](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26492930/).
17. Ho PR, 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(11): 925–933, doi: [10.1016/S1474-4422\(17\)30282-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30282-X), indexed in Pubmed: [28969984](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28969984/).
18. Hegen H, Auer M, Bsteh G, et al. Stability and predictive value of anti-JCV antibody index in multiple sclerosis: A 6-year longitudinal study. *PLoS One*. 2017; 12(3): e0174005, doi: [10.1371/journal.pone.0174005](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174005), indexed in Pubmed: [28319193](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28319193/).
19. Voloshyna N, Havrdova E, Hutchinson M, et al. Natalizumab improves ambulation in relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the prospective TIMER study and a retrospective analysis of AFFIRM. *Eur J Neurol*. 2015; 22(3): 570–577, doi: [10.1111/ene.12618](https://doi.org/10.1111/ene.12618), indexed in Pubmed: [25511792](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25511792/).
20. Bompreszi R, Pawate S. Extended interval dosing of natalizumab: a two-center, 7-year experience. *Ther Adv Neurol Disord*. 2014; 7(5): 227–231, doi: [10.1177/1756285614540224](https://doi.org/10.1177/1756285614540224), indexed in Pubmed: [25342976](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25342976/).
21. Zhovtis Ryerson L, Frohman TC, Foley J, et al. Extended interval dosing of natalizumab in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016; 87(8): 885–889, doi: [10.1136/jnnp-2015-312940](https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-312940), indexed in Pubmed: [26917698](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26917698/).
22. Golec W, Tarasiuk J, Kułakowska A. Does extended interval of natalizumab dosing decrease the risk of progressive multifocal leukoencephalopathy? Case report. *MS Report*. 2018; (7)1: 15–18.