Interferone beta-1a sottocutaneo e glatiramer nella sclerosi multipla

Data 24 giugno 2009
Categoria neurologia

Lo studio REGARD che ha confrontato l'efficacia dell'interferone beta1-a rispetto al glatiramer acetato nell'insorgenza di recidive nella sclerosi multipla, non ha dimostrato alcuna differenza significativa tra i due farmaci relativamente al tempo della prima recidiva.

La sclerosi multipla (MS) è una patologia neurologica cronica definita sia da un punto di vista anatomo-patologico (demielinizzazione del SNC immuno-mediata e lesioni assonali) che clinico (esacerbazioni, progressione della disabilità) (*).

Lo studio REGARD (REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease) in aperto, svolto in 81 centri di 14 paesi, tra cui anche l'Italia, ha confrontato l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di interferone beta-1a per via sc 3 volte/settimana rispetto a glatiramer acetato sc 1 volta/die.
Tra febbraio e dicembre 2004 sono stati reclutati 764 pazienti, di età compresa tra 18 e 60 anni, con diagnosi di sclerosi multipla recidivante-remittente (RRMS) secondo i criteri di McDonald e con un punteggio alla expanded disability status scale (EDSS) tra 0 e 5,5. Erano inclusi pazienti con almeno un attacco negli ultimi 12 mesi e clinicamente stabili o neurologicamente migliorati nelle 4 settimane precedenti la randomizzazione. Rappresentavano criteri di esclusione gravidanza o allattamento, MS progressiva, trattamento con farmaci steroidei o ormoni adrenocorticotropi nelle 4 settimane precedenti, pregresse terapie con interferone beta, glatiramer acetato o cladribina, irradiazione linfoide totale, trasfusioni di plasma nei 3 mesi precedenti, impiego di gammaglobuline per via endovenosa nei 6 mesi precedenti, di citochine o anticitochine nei 3 mesi precedenti o immunosoppressori negli ultimi 12 mesi.

I pazienti reclutati sono stati randomizzati secondo un rapporto 1:1 a ricevere 44 mcg di interferone beta-1a per via sc 3 volte/settimana o 20 mg di glatiramer acetato per via sc 1 volta/die, per 96 settimane. Secondo il protocollo dello studio, dopo 28 giorni dalla visita di screening, i pazienti iniziavano l'assunzione di uno dei due farmaci in esame (visita 0), per poi essere seguiti per un follow-up di 4, 12, 24, 48, 72 e 96 settimane. Tutti i pazienti in corrispondenza della visita 0 sono stati sottoposti ad una risonanza magnetica cerebrale, che per 460 soggetti è stata ripetuta anche alle settimane 24, 48, 72 e 96.

Outcome primario dello studio era il tempo della prima recidiva durante le 96 settimane di trattamento. Gli end point secondari includevano il numero medio delle lesioni attive T2, il numero medio di lesioni captanti il gadolinio, modificazioni del volume delle lesioni captanti il gadolinio e modificazioni del volume delle lesioni T2. Gli end point terziari includevano lesioni CUA (Comined Unique Active), nuova ipointensità T1, volume della lesione T1 ipointensa, volume cerebrale e progressione della disabilità.

Degli 803 soggetti reclutati, 764 sono stati randomizzati alla terapia con interferone beta-1a (n=386) o con glatiramer acetato (n=378); di questi, 625 hanno completato le 96 settimane dello studio. I due gruppi di pazienti presentavano al basale le stesse caratteristiche demografiche e cliniche, con uno score EDSS medio di 2,3 punti e con un solo attacco nei 24 mesi precedenti l'arruolamento nel 34% del campione (n=263; 40% nel gruppo interferone beta-1a e 29% nel gruppo glatiramer acetato). Non è stata rilevata alcuna differenza nella storia della sclerosi multipla, sebbene i pazienti in trattamento con glatiramer acetato presentassero un numero maggiore di recidive precedenti l'inizio dello studio ed un impiego maggiore di corticosteroidi negli ultimi 6 mesi. I due gruppi di pazienti erano simili anche per le lesioni captanti il gadolinio nella risonanza magnetica eseguita al basale, presenti nel 39% del gruppo interferone beta-1a e nel 41% del gruppo glatiramer acetato.

Per quanto riguarda l'outcome primario, il 16% del gruppo interferone beta-1a vs il 17% del gruppo glatiramer acetato hanno avuto almeno una recidiva durante le 96 settimane di trattamento, con nessuna differenza significativa tra i bracci relativamente al tempo di insorgenza dell'evento (HR 0,94, 95% CI 0,74-1,21, p=0,64).
Fra gli end point secondari, i due gruppi di trattamento non hanno mostrato alcuna differenza nel numero medio delle lesioni attive T2 e nelle modificazioni del volume delle lesioni captanti il gadolinio; queste ultime sono risultate significativamente minori nel gruppo interferone beta-1a (0,2 versus 0,4; p=0,0002).
Per quanto riguarda gli end point terziari, nessuna differenza è stata osservata nel numero medio di nuova ipointensità T1 tra i due gruppi mentre il numero medio di lesioni CUA/paziente/scansione è stato significativamente inferiore nel gruppo interferone beta-1a, per il quale è stata anche valutata una maggiore riduzione del volume cerebrale rispetto al gruppo glatiramer acetato.
Esaminando le reazioni avverse, la frequenza degli eventi gravi è stata simile nei due gruppi (8% con interferone beta-1a versus 7% con glatiramer) e non hanno rappresentato un'importante causa di interruzione del trial.

Alla luce dei risultati ottenuti non sono emerse differenze significative riguardo al tempo della prima recidiva tra interferone beta-1a e glatiramer acetato nel trattamento della RRMS. La popolazione presa in esame nello studio REGARD oltre a presentare una minore incidenza di malattia attiva rispetto ai pazienti inclusi in precedenti trial clinici (BEYOND-0'Connor et al. European Neurological Society Meeting, 2006; CAMMS223-Polman CH et al. N Engl J Med 2006; 354: 899; AFFIRM-Coles A. Annual Meeting of the American Acedemy of Neurology, 2007), ha manifestato un

numero inferiore di recidive rispetto a quanto poteva essere previsto avendo come riferimento i dati precedenti: infatti solo 258 pazienti (34%) sono andati incontro ad un numero di recidive =1, contrariamente ai 460 attesi. Possibili spiegazioni possono essere la bassa attività della malattia nei soggetti arruolati e il ridotto numero dei partecipanti (ogni gruppo avrebbe dovuto comprendere almeno >1000 soggetti). A fronte di tutto ciò, l'analisi degli end point secondari e terziari evidenzia un profilo favorevole dell'interferone beta-1a (minori lesioni captanti il gadolinio e riduzione del numero di lesioni CUA), che trova spiegazione nella maggiore rapidità d'azione di quest'ultimo rispetto al glatiramer acetato.

Lo studio REGARD, trial multicentrico, randomizzato in aperto e a gruppi paralleli, che ha confrontato l'efficacia dell'interferone beta1-a rispetto al glatiramer acetato nell'insorgenza di recidive nella sclerosi multipla, non ha dimostrato alcuna differenza significativa tra i due farmaci relativamente al tempo della prima recidiva.

Commento

Nell'editoriale di accompagnamento all'articolo, viene sottolineato che sarebbe opportuno interpretare con cautela le conclusioni dello studio, considerando il disegno del trial, in aperto e a gruppi parallelli, esposto quindi al rischio di possibili bias e della necessità di studi randomizzati in doppio cieco per ottenere dati più certi.

(*) In Italia risultano autorizzati per il trattamento della MS corticosteroidi (tra cui il metilprednisolone), mitoxantrone, glatiramer acetato, interferoni, natalizumab.

Conflitto di interesse

Diversi autori dichiarano di avere ricevuto finanziamenti da varie ditte farmaceutiche. Lo studio è sponsorizzato da Serono e Pfizer che hanno gestito e analizzato i dati. Gli autori avevano pieno accesso ai dati e la responsabilità della decisione finale di pubblicare il manoscritto.

Dottoressa Francesca Parini

Riferimenti bibliografici

Mikol DD et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. Lancet Neurol 2008; 7: 903-13.

Sorensen PS. REGARD: what can we learn from randomised, open label, head-to-head studies? Lancet Neurol 2008; 7: 864-66.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]