

INFORME A LA COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA

(7-ABRIL-2008)

DATOS DEL SOLICITANTE

Dra. Blanca Nalla Gutiérrez del Servicio de Neurología solicita la inclusión de Natalizumab para la indicación:

- Esclerosis múltiple 2ª línea o agresiva

DATOS DEL MEDICAMENTO

DCI: NATALIZUMAB

Grupo terapéutico: L04AA INMUNOSUPRESORES SELECTIVOS

Forma farmacéutica: Vial, concentrado de solución para perfusión

Composición por unidad: Natalizumab: 300mg

Excipientes: Fosfato monobásico de sodio monohidrato
Fosfato dibásico de sodio heptahidrato
Cloruro sódico
Polisorbato 80 (E433)
Agua para preparaciones inyectables

Presentaciones comerciales:

Código Nacional	Nombre comercial	Dosificación	Laboratorio	PVL + 4% IVA
656036	TYSABRI®	300MG	BIOGEN IDEC IBERIA, S.L.	1716€

FARMACOLOGÍA

Acción farmacológica:

Natalizumab es un inmunomodulador, anticuerpo monoclonal, anti-integrina que previene la migración de los leucocitos (excepto neutrófilos) a través del endotelio al parénquima inflamado mediante su unión a la subunidad alfa-4 de las integrinas de superficie, y la inflamación mediada por la unión de la misma subunidad a sus receptores diana, entre los que se encuentra la molécula de adhesión celular vascular-1 (VCAM-1). En condiciones normales, la VCAM-1 no se

expresa en el parénquima del encéfalo, sin embargo en la esclerosis múltiple (EM), la interacción de alfa-4-beta-1 con la VCAM-1, el CS-1 y la osteopontina constituyen el mecanismo de mediación de la migración y la firme adhesión de los leucocitos al parénquima encefálico y puede perpetuar la cascada inflamatoria. El bloqueo de las interacciones moleculares de alfa-4-beta-1 con sus dianas reduce la actividad inflamatoria presente en el encéfalo en la EM e inhibe el reclutamiento de nuevas células inmunes y su migración al tejido inflamado,

reduciendo así la formación o la extensión de lesiones de EM.

Indicaciones clínicas autorizadas:

TYSABRI® está indicado como tratamiento modificador de la enfermedad en monoterapia en la esclerosis múltiple remitente recidivante muy activa para los siguientes grupos de pacientes:

- Pacientes con elevada actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con un interferón beta
- Pacientes con esclerosis múltiple remitente recidivante grave de evolución rápida

Farmacocinética :

Tras la administración repetida por vía intravenosa de una dosis de 300 mg de natalizumab a pacientes con EM, la C_{max} observada fue 110 ± 52 µg/ml. La media de las concentraciones promedio de natalizumab en el estado de equilibrio durante el periodo de administración osciló entre 23 µg/ml y 29 µg/ml. El tiempo previsto hasta alcanzar el estado de equilibrio fue de aproximadamente 36 semanas.

Posología:

Vía intravenosa, Adultos: 300 mg por perfusión intravenosa una vez cada 4 semanas.

NORMAS PARA LA CORRECTA ADMINISTRACIÓN

- Una vez efectuada la dilución, la solución para perfusión se administrará durante un periodo aproximado de 1 hora y los pacientes deberán estar bajo observación durante la perfusión y durante 1 hora después de finalizada ésta, para detectar posibles signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad. No debe administrarse mediante inyección en embolada.
- Los pacientes pueden cambiar directamente de interferón beta o de acetato de glatirámico a natalizumab, siempre que no haya signos de CIM. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario de Albacete.

anomalías relevantes relacionadas con el tratamiento, como neutropenia. Si existen signos de anomalías relacionadas con el tratamiento, éstas deberán normalizarse antes de iniciar el tratamiento con natalizumab.

Interacciones:

- Combinación con interferones beta o con acetato de glatirámico.
- Combinación con inmunosupresores

Contraindicaciones :

- Hipersensibilidad a natalizumab o a alguno de los excipientes.
- Historia o presencia de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP).
- Neoplasias malignas activas conocidas, excepto en pacientes con carcinoma basocelular de la piel.

Precauciones

- Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)
- El uso de natalizumab se ha asociado a un incremento del riesgo de LMP, una infección viral oportunista del cerebro, que puede ocasionar morbilidad severa o la muerte. Si aparecen síntomas neurológicos, deberá interrumpirse la administración hasta que se haya descartado una LMP. El médico deberá evaluar al paciente para determinar si los síntomas son indicativos de disfunción neurológica y, si es así, si estos síntomas son típicos de la EM o posiblemente indicativos de LMP. El médico debe estar especialmente alerta a los síntomas indicativos de LMP que el paciente puede no advertir (p.ej. síntomas cognitivos o

psiquiátricos). Si un paciente presenta LMP, deberá suspenderse permanentemente la administración de este medicamento.

- Infecciones oportunistas
Se han detectado otras infecciones oportunistas en pacientes con EM tratados con natalizumab en monoterapia, algunas de ellas pueden ser graves. Los médicos responsables de la prescripción deben tener en cuenta la posibilidad de que aparezcan infecciones oportunistas durante el tratamiento. Si un paciente tratado con natalizumab presenta una infección oportunista, deberá suspenderse permanentemente la administración.
- Tratamiento concomitante o previo con inmunodepresores/ inmunomoduladores
El uso concomitante con fármacos inmunodepresores o antineoplásicos puede incrementar el riesgo de infecciones, incluidas las infecciones oportunistas, por lo que no está recomendado. Los pacientes con antecedentes de tratamiento con fármacos inmunodepresores, incluidas la ciclofosfamida y la mitoxantrona, pueden experimentar una inmunodepresión prolongada y, por consiguiente, pueden presentar un aumento del riesgo de LMP. Debe tenerse precaución en los pacientes que hayan recibido previamente inmunodepresores a fin de dejar transcurrir el tiempo suficiente para que se recupere la función inmunitaria. No obstante, en ensayos clínicos en Fase 3 de la EM, el tratamiento concomitante de las recaídas con corticoides durante ciclos cortos no se asoció a un incremento de la frecuencia de infecciones. Pueden utilizarse ciclos

cortos de corticosteroides en combinación con este medicamento.

Reacciones adversas:

Las reacciones se comunican usando los términos recomendados en la clasificación primaria de órganos y sistemas MedDRA. Las frecuencias se definen como sigue: Frecuentes (> 1/100, < 1/10), poco frecuentes (> 1/1.000, < 1/100).

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada frecuencia.

Infecciones e infestaciones: infección urinaria y nasofaringitis (frecuentes).

Trastornos del sistema inmunológico: Urticaria (frecuente), hipersensibilidad (poco frecuente).

Trastornos del sistema nervioso: mareo y cefalea (frecuentes).

Trastornos gastrointestinales: vómitos y náuseas (frecuentes).

Trastornos del sistema musculoesquelético y tejido conjuntivo: dolor osteomuscular (frecuente).

Trastornos generales: temblor, fiebre y astenia (frecuente).

Reacciones a la perfusión.
Los acontecimientos comunicados con más frecuencia con el natalizumab que con el placebo fueron mareo, náuseas, urticaria y temblores.

Advertencias especiales:

Consejos al paciente:

- Este medicamento tiene que ser administrado por vía intravenosa por personal cualificado y en las instalaciones sanitarias apropiadas bajo supervisión médica especializada.
- Advierta a su médico si está tomando otros fármacos inmunosupresores como interferón beta o corticosteroides.
- Advierta a su médico si está embarazada o pudiera estarlo, o está en periodo de lactancia.

-Avisar a su médico si experimenta un empeoramiento de la enfermedad, o presenta nuevos síntomas neurológicos, así como dolores de cabeza, problemas de memoria, problemas de visión o habla, debilidad muscular o torpeza.
-Póngase en contacto inmediatamente con su médico si presenta alguno de los siguientes efectos adversos: síntomas alérgicos y dificultad para respirar; dolor en el pecho y taquicardias; coloración amarilla de la piel; quemazón al orinar y cambios en la cantidad de orina.

Consideraciones especiales:

- Es posible que algunos pacientes hayan estado expuestos a fármacos inmunodepresores (p. ej., mitoxantrona, ciclofosfamida, azatioprina). Estos fármacos pueden causar una inmunodepresión prolongada, incluso después de suspender la administración. Por consiguiente, el médico debe confirmar que estos pacientes no presentan inmunodepresión antes de iniciar el tratamiento con natalizumab.
- Antes de iniciar el tratamiento con este medicamento se debe disponer de una imagen reciente de resonancia magnética. Debe vigilarse a los pacientes a intervalos regulares para detectar cualquier aparición o empeoramiento de signos o síntomas neurológicos que pudieran ser indicativos de LMP.
- Debe reconsiderarse detenidamente la continuación del tratamiento en pacientes que no muestren signos de beneficio terapéutico después de 6 meses. No se dispone de datos sobre la seguridad y la eficacia del natalizumab después de 2 años. La continuación del tratamiento después de dicho periodo de tiempo debe considerarse sólo después de volver a evaluar los posibles efectos beneficiosos y riesgos.
- Los agravamientos de la enfermedad o los acontecimientos relacionados con la infusión pueden indicar la formación de anticuerpos contra el natalizumab. En el caso de que se produzcan CIM. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario de Albacete.

estos acontecimientos hay que evaluar la presencia de anticuerpos, y si éstos siguen siendo positivos en una prueba de confirmación al cabo de 6 semanas, debe interrumpirse el tratamiento, ya que los anticuerpos persistentes se asocian con una reducción importante de la efectividad del medicamento y un aumento de la incidencia de reacciones de hipersensibilidad.
- Si se toma la decisión de detener el tratamiento con natalizumab, el médico deberá tener en cuenta que el natalizumab permanece en la sangre y que tiene efectos farmacodinámicos (p. ej., aumento de los recuentos de linfocitos) durante aproximadamente 12 semanas después de la última dosis. El comienzo de otros tratamientos durante este intervalo dará lugar a una exposición concomitante al natalizumab. En el caso de fármacos como el interferón y el acetato de glatirámico, la exposición concomitante de esta duración no se asoció a riesgos de seguridad en ensayos clínicos. No se dispone de datos en pacientes con EM en relación con la exposición concomitante con fármacos inmunodepresores. El uso de estos fármacos poco después de la retirada del natalizumab puede dar lugar a un efecto inmunodepresor adicional. Esto debe analizarse detenidamente caso por caso, y puede ser adecuado efectuar un período de lavado del natalizumab. Los ciclos cortos de esteroides utilizados para tratar las recidivas no se asociaron a un aumento de la incidencia de infecciones en ensayos clínicos.

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene sales de sodio. Para conocer el contenido exacto en sodio, se recomienda revisar la composición. Las formas farmacéuticas parenterales con un contenido en sodio inferior a 23 mg/dosis se considerarán exentas en sodio. Las formas farmacéuticas orales y parenterales con cantidades de sodio superiores de 23 mg/dosis deberán usarse con

precaución en pacientes con dietas pobres en sodio.

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

La FDA aprobó en noviembre de 2004 la indicación de natalizumab en la esclerosis múltiple remitente-recurrente a partir de los resultados intermedios de dos ensayos clínicos de fase III: AFFIRM y SENTINEL. Sin embargo, en las semanas siguientes a esta aprobación y en base a la aparición de casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva se decidió retirar del mercado. En junio de 2006 la FDA volvió a autorizar su comercialización.

Dicha autorización se volvió a conceder en base al ensayo AFFIRM (natalizumab en monoterapia) y tras detectar que no se habían vuelto a detectar más casos de LMP, aunque cabe tener en cuenta que la autorización de su indicación se basa en

estudios *post hoc* en el subgrupo de pacientes que presentaron EM muy activa.

Para evaluar su eficacia se puede estudiar sobretudo los ensayos clínicos antes citados (AFFIRM y SENTINEL). Ambos aleatorizados, multicéntricos, controlados frente a placebo y de dos años de duración, cuyos objetivos primarios de eficacia fueron variables clínicas (concretamente el objetivo principal en ambos estudios fue la probabilidad acumulada de progresión mantenida medido a partir de la escala de discapacidad *Expanded Disability Status Scale* (EDSS)).

La escala EDSS.

La puntuación final de la escala EDSS se obtiene a partir de los grados o puntos asignados a cada sistema funcional, de la siguiente manera:

0. Exploración neurológica normal (grado 0 en todos los sistemas funcionales (SF); se acepta función mental de grado 1).
1.0 Sin discapacidad, signos mínimos en un SF (es decir, grado 1 en cualquier función que no sea la mental).
1.5 Sin discapacidad, signos mínimos en más de un SF (más de un grado 1 en cualquier función que no sea la cerebral).
2.0 Discapacidad mínima en un SF (grado 2 en uno de ellos y 0 ó 1 en el resto).
2.5 Discapacidad mínima en dos SF (grado 2 en dos SF y 0 ó 1 en el resto).
3.0 Discapacidad moderada en un SF (grado 3 en un SF y 0 ó 1 en el resto), o discapacidad leve en 3 ó 4 SF (grado 2 en 3 ó 4 SF y 0 ó 1 en el resto), aunque con plena capacidad de deambulación.
3.5 Plena capacidad de deambulación con discapacidad moderada en un SF (un grado 3) y grado 2 en 1 ó 2 SF, grado 3 en dos SF o grado 2 en 5 SF (0 ó 1 en el resto).
4.0 Plena capacidad de deambulación sin ayuda, autosuficiencia durante un período máximo de 12 horas diarias pese a una discapacidad relativamente grave de grado 4 en un SF (0 ó 1 en el resto) o bien una combinación de grados menores que excedan los límites establecidos en los puntos anteriores. Capacidad para andar unos 500 metros sin ayuda ni descanso.
4.5 Plena capacidad de deambulación sin ayuda durante gran parte del día; capacidad para trabajar la jornada completa, a pesar de presentar ciertas limitaciones para realizar una actividad plena o necesitar ayuda mínima; caracterizado por una discapacidad relativamente grave consistente habitualmente en grado 4 en un SF (0 ó 1 en el resto) o una combinación de grados menores que excedan los límites de los puntos anteriores. Capacidad para andar unos 300 metros sin ayuda ni descanso.

5.0 Capacidad para andar unos 200 metros sin ayuda ni descanso. Discapacidad lo suficientemente grave como para afectar a la actividad diaria habitual (por ejemplo, para trabajar la jornada completa sin medidas especiales). Equivalente a un grado 5 en un solo SF y 0 ó 1 en el resto, o una combinación de grados menores que suelen superar las especificaciones del punto 4.0.
5.5 Capacidad para andar unos 100 metros sin ayuda ni descanso; discapacidad lo suficientemente grave como para impedir la actividad diaria habitual. (Equivalente a un grado 5 en un solo SF y 0 ó 1 en el resto o una combinación de grados menores que suelen superar a los del punto 4.0).
6.0 Necesidad de ayuda ocasional o constante unilateral (bastón, muleta o corsé) para andar unos 100 metros con o sin descanso (Equivalente a combinaciones de más de dos grados 3 en los SF).
6.5 Necesidad de ayuda bilateral constante (bastones, muletas o corsé) para andar unos 20 metros sin descansar. (Equivalente a combinaciones de más de dos grados 3 en los SF).
7.0 Incapaz de andar más de 5 metros incluso con ayuda; limitado esencialmente a permanecer en silla de ruedas; capaz de desplazarse solo en la silla de ruedas y de levantarse de ella; permanece en la silla de ruedas unas 12 horas diarias. (Equivale a combinaciones de más de un grado 4 en los SF y, muy raramente, a un grado 5 de la función piramidal únicamente).
7.5 Incapaz de dar unos cuantos pasos; limitado a permanecer en silla de ruedas; puede necesitar ayuda para levantarse de la silla; capaz de desplazarse solo en la silla, aunque no todo el día; puede necesitar una silla de ruedas con motor. (Equivale a combinaciones de más de un grado 4 de los SF).
8.0 Limitado esencialmente a estar en cama o sentado o a ser trasladado en silla de ruedas, aunque puede permanecer fuera de la cama gran parte del día; capaz de realizar gran parte del aseo personal; puede utilizar las manos eficazmente. (Equivale a combinaciones de grado 4 en varios sistemas).
8.5 Limitado a permanecer en cama gran parte del día; puede utilizar parcialmente las manos y realizar algunas labores de aseo personal. (Equivale a combinaciones de grado 4 en varios sistemas).
9.0 Paciente encamado e inválido; puede comunicarse y comer. (Equivale a combinaciones de grado 4 en la mayoría de los sistemas).
9.5 Paciente encamado e inválido total, incapaz de comunicarse eficazmente y de comer o de deglutir. (Equivale a combinaciones de grado 4 en casi todos los sistemas).
10.0 Muerte debida a una complicación de la Esclerosis Múltiple.

Estudio AFFIRM

La eficacia como monoterapia ha sido evaluada en un estudio aleatorizado, doble ciego controlado con placebo de 2 años de duración en pacientes con EM remitente recidivante que habían experimentado al menos 1 recidiva clínica durante el año anterior a su inclusión y tenían una puntuación entre 0 y 5 en la escala expandida del estado de discapacidad de Kurtzke (EDSS). La mediana de la edad de los pacientes fue de 37 años, y la de la duración de la enfermedad, de 5 años. Los pacientes (n. = 942) fueron asignados aleatoriamente para recibir en una relación de 2 a 1, Natalizumab 300 mg (n = 627) o placebo (n = 315) cada 4 semanas, hasta un total de 30 perfusiones. Se realizaron evaluaciones neurológicas cada 12 semanas y en los momentos de sospecha de recidivas. Se realizaron anualmente evaluaciones mediante

resonancia magnética, utilizando imágenes T1 de lesiones realzadas con gadolinio (Gd) e imágenes T2 de lesiones hiperintensas. A los 13 meses, en el grupo tratado se redujo (en valor relativo) la tasa de brotes clínicos un 66% 0.27 (0.21-0.33) para natalizumab versus 0.78 (0.64-0.94) para placebo $p < 0.001$ y el número de nuevas lesiones con captación de gadolinio un 90%. Al cabo de 24 meses, la reducción relativa en la tasa de brotes fue de 67% 0.23 (0.19-0.28) y 0.73 (0.62-0.87) $p < 0.001$, y el porcentaje de pacientes que no habían progresado en la EDSS se redujo un 42% en valor relativo; probabilidad de progresión en la EDSS 17% para natalizumab versus 29% para placebo. El valor medio en la EDSS fue de 2.3 (RANGO 0-6) en ambos grupos, y la media de cambio en la escala evaluado a los 2 años fue de 0.04 (± 0.86) para natalizumab versus 0.41 para placebo $p < 0.0001$. **Sin embargo es difícil interpretar la significación clínica de esta diferencia de 0.37 puntos en la escala EDSS.**

En el subgrupo de pacientes que cumplen criterios para el tratamiento de la EM remitente recidivante de evolución rápida (pacientes con 2 o más recidivas y 1 o más lesiones Gd+), la tasa anualizada de recidiva fue de 0.28 en el grupo tratado con Natalizumab (n = 148) y de 1.45 en el grupo del placebo (n = 61) ($p < 0,001$). El cociente de riesgo para la progresión de la discapacidad fue de 0,36 (IC 95%: 0,17- 0,76) $p = 0,008$. Estos resultados se obtuvieron en un análisis *post hoc* y deben interpretarse con cautela. Adicionalmente **no se dispone de información acerca de la gravedad de las recidivas antes de la inclusión de los pacientes en el estudio.**

Estudio SENTINEL

El estudio SENTINEL incluyó pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente (n= 1171), quienes estaban recibiendo tratamiento con interferón beta-1a intramuscular desde hacía más de 12 meses. Se aleatorizaron en dos grupos: interferón beta-1a (30 mg/semana) más natalizumab (300 mg/4 semana) (n= 589) o interferón beta-1a (30 mg/semana) más placebo (n= 582). Después de 13 meses la tasa de brotes fue un 54% (en valor relativo) menor en los enfermos tratados con natalizumab que en los que recibieron placebo (tasa de recaídas 0.38 (0.32-0.45) para natalizumab/interferon beta 1a versus 0.81 (0.72-0.92) $p < 0,001$ para interferon beta 1a/placebo, porcentaje relativo que al final del estudio ascendió al 56% (0.34 (0.29-0.39) para la terapia combinada versus 0.75 para la monoterapia con interferon (0.67-0.84) $p = 0,001$. A los 2 años la probabilidad acumulada de una

progresión mantenida fue de 23% para la terapia de combinación versus 29% para la monoterapia con interferon con una reducción absoluta de riesgo (RAR) del 6%.

Debe tenerse en cuenta que el número de pacientes cuya discapacidad progresó durante el ensayo fue pequeña. El porcentaje de pacientes que completaron el estudio sin progresión y/o sin brotes fue elevado y no fueron tenidos en cuenta en la evaluación al final del estudio. Con lo que la interpretación de los datos depende del análisis realizado y por tanto debe tenerse en cuenta a la hora de establecer conclusiones.

A pesar de que las poblaciones de sujetos basales eran diferentes en los estudios AFFIRM y SENTINEL, se puede observar que la estimación de la probabilidad acumulada de progresión mantenida de discapacidad para el grupo placebo en el estudio AFFIRM, fue la misma que la probabilidad acumulada de progresión mantenida de discapacidad para el grupo control interferon beta1a en el estudio SENTINEL (29%). Adicionalmente la mejora en este resultado en el estudio AFFIRM (12%; NNT=8.3) fue superior que en el estudio SENTINEL (6%; NNT= 16.6). **Estos resultados muestran la variabilidad existente inter e intra individuo en la esclerosis múltiple remitente recidivante, así como la dificultad en aplicar los resultados en ensayos clínicos relativamente cortos a la situación real.**

En ensayos controlados con placebo en 1.617 pacientes con EM tratados con natalizumab durante un máximo de 2 años (placebo: 1.135), se produjeron acontecimientos adversos que motivaron la retirada del tratamiento en el 5,8 % de los pacientes tratados con natalizumab (placebo: 4,8 %). Durante el periodo de 2 años que duraron los estudios, el 43,5 % de los pacientes tratados con natalizumab comunicó reacciones farmacológicas adversas (placebo: 39,6 %).

En todos los estudios realizados, natalizumab ha mostrado tener un perfil de seguridad adecuado. El riesgo de infecciones ha sido semejante en los grupos placebo y de tratamiento activo (infecciones graves: 1,3% y 2,1% respectivamente). El mecanismo de acción de natalizumab provoca una elevación en la sangre de los linfocitos, los monocitos y los eosinófilos, pero no de los neutrófilos. Menos del 1% de los pacientes desarrolla una reacción de hipersensibilidad a natalizumab. El porcentaje de pacientes que desarrollaron anticuerpos anti-natalizumab osciló entre el 7% y el 11%, y en el 6% esta síntesis fue permanente.

Natalizumab y leucoencefalopatía multifocal progresiva

A los 4 meses de que la FDA aprobara la indicación de natalizumab para el tratamiento de la esclerosis múltiple, el medicamento fue retirado del mercado debido a que tres pacientes incluidos en ensayos clínicos desarrollaron una leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Uno de ellos era un enfermo de 46 años incluido en el estudio SENTINEL, que falleció por una leucoencefalopatía multifocal progresiva en febrero de 2005 tras recibir 37 dosis de 300 mg CIM. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario de Albacete.

de natalizumab desde abril de 2002 hasta enero de 2005, interferón β -1a intramuscular desde febrero de 2000 hasta enero de 2005 y tres bolos de metilprednisolona durante ese período.

Otro paciente de 60 años de edad con enfermedad de Crohn falleció a mediados del año 2003 por una leucoencefalopatía multifocal progresiva tras haber recibido ocho dosis de 300 mg de natalizumab desde marzo de 2002. En los cuatro años previos había recibido tratamiento con infliximab y azatioprina. En este caso cabe destacar que en el estudio seriado de la viremia en sangre desde 1999 sólo se detectaron copias del virus JC tras el inicio del tratamiento con natalizumab, así como que la viremia en este período se incrementó de manera acelerada, lo que hace muy probable la relación entre el tratamiento y la leucoencefalopatía multifocal progresiva.

El tercer caso es el de un paciente con antecedentes de Ramsay-Hunt en 1998 y un melanoma maligno correctamente tratado en 1996, que recibía tratamiento con interferón β -1a intramuscular desde 1998 y que fue incluido en el estudio SENTINEL en octubre de 2002. En diciembre de 2004, tras 28 infusiones de natalizumab, se iniciaron los síntomas de la leucoencefalopatía multifocal progresiva. Al cabo de 6 meses de interrumpir el tratamiento con natalizumab y tras haber sido tratado con citarabina e inmunoglobulinas, el paciente seguía vivo, y en la resonancia magnética se observó que las lesiones de leucoencefalopatía multifocal progresiva captaban contraste, lo que refleja la reconstitución de su estado inmunológico previo al tratamiento con natalizumab.

Para algunos autores la relación entre el tratamiento con natalizumab y la ocurrencia de

leucoencefalopatía multifocal progresiva es clara. Sin embargo, se desconoce todavía la relación precisa entre el tratamiento con natalizumab y el desarrollo de esta enfermedad en términos de riesgos y, en su caso, de patogenia. Durante el tiempo que natalizumab estuvo comercializado en los Estados Unidos se calcula que unos 5000 pacientes recibieron este tratamiento, a los que hay que añadir los incluidos en ensayos clínicos. En la evaluación realizada a todos estos

enfermos para detectar leucoencefalopatías multifocales progresivas subclínicas, finalizada en agosto de 2005, no se han declarado hasta la fecha nuevos casos

Por otro lado, la EMEA en marzo de 2008 advierte de la necesidad de añadir una advertencia adicional en la información del producto tras la aparición de casos de lesiones hepáticas en pacientes tratados con natalizumab.

EVALUACIÓN ECONÓMICA

Se adjunta una tabla con los precios de los medicamentos y datos comparativos del tratamiento anual de los diferentes medicamentos comercializados para la Esclerosis Múltiple, incluidos en nuestro hospital, junto con el tratamiento solicitado.

Medicamento	PVL + 4% IVA	Coste anual por paciente
Natalizumab (Tysabri®)	1716€	20.592€
Interferon β 1A (Avonex®)	217,3€	10.430€
Interferon β 1A (Rebif® 22mcg)	101,16€	14.567€
Interferon β 1B (Betaferon®)	61,9€	10.400€
Glatiramero (Copaxone®)	29€	10.440€

El más caro es el Natalizumab con diferencia, además habría que sumarle los costes de la administración de una perfusión intravenosa en hospital de día. La ventaja del Natalizumab es su administración una vez al mes, a diferencia del resto de tratamientos que son una vez a la semana, 3 veces a la semana o cada 48 h. Pero los tratamientos incluidos en nuestro hospital tienen como ventaja la administración subcutánea.

CONCLUSIONES

La Food and Drug Administration (FDA) autorizó en noviembre de 2004 la comercialización de natalizumab como tratamiento de la esclerosis múltiple remitente-recurrente. Sin embargo, en las semanas siguientes a esta aprobación y en base a la aparición de casos de leucoencefalopatía

multifocal progresiva se decidió retirar del mercado.

Se volvió a solicitar su autorización en base al ensayo AFFIRM (natalizumab en monoterapia) y tras detectar que no se habían vuelto a detectar más casos de LMP esta se concedió en junio de 2006, aunque cabe tener en cuenta que la autorización de su indicación se basa en estudios

post hoc en el subgrupo de pacientes que presentaron EM muy activa.

En todos los estudios realizados, natalizumab ha mostrado tener un perfil de seguridad adecuado. Sin embargo hay que remarcar el desconocimiento de los posibles riesgos a medio-largo plazo como infecciones y/o cáncer.

En el transcurso de un tratamiento de 2 años, un 6% de pacientes desarrollaron anticuerpos antinatalizumab persistentes que se acompañaron de una disminución de la eficacia y de una incidencia elevada de reacciones tras la perfusión y reacciones de hipersensibilidad.

La FDA en marzo de 2008 ha notificado a los profesionales sanitarios comunicaciones sobre daño hepático clínicamente significativo, incluyendo elevaciones marcadamente elevadas de enzimas hepáticas y bilirrubina total elevada, con el uso de natalizumab (Tysabri®). Se ha observado que los signos de daño hepático se producen tan tempranamente como seis días después de la primera dosis. La combinación de elevaciones de las transaminasas y bilirrubina elevada sin evidencia de obstrucción es reconocida como un importante predictor de daño hepático grave que puede conducir a la muerte o a la necesidad de trasplante hepático en algunos

pacientes. El medicamento deberá discontinuarse en pacientes con ictericia u otras evidencias de daño hepático significativo, y los clínicos deben informar a los pacientes de este riesgo. La información de prescripción americana ha sido revisada para reflejar este aspecto de seguridad.

Tras una revisión de comunicados de lesiones hepáticas en pacientes tratados con natalizumab (Tysabri®), la EMEA ha concluido que se debe añadir una advertencia adicional en la información de producto. La EMEA tiene conocimiento de 29 comunicaciones de lesiones hepáticas en pacientes tratados con Natalizumab, aproximadamente 2/3 de los mismos están clasificados como graves. El CHMP (Comité de Medicamentos de Uso Humano) ha recomendado que se actualice la información del producto sobre riesgo de lesiones hepáticas- esto incluye advertencias sobre la necesidad de monitorizar la función hepática en estos pacientes, y que los pacientes deben acudir al médico si desarrollan síntomas de problemas hepáticos. Los médicos deben interrumpir el tratamiento si juzgan que existe una alteración hepática significativa.

BIBLIOGRAFIA

1. Tysabri®. Ficha técnica.
2. Avonex® Ficha técnica.
3. Rebif® Ficha técnica.
4. Betaferon® Ficha técnica.
5. Copaxone® Ficha técnica.
6. Informe del Hospital Universitario de Son Dureta
7. Informe del Hospital General de Alicante
8. Estudio AFFIRM. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. Chris H. Polman, M.D., Paul W. O'Connor, M.D., et al.
9. Estudio SENTINEI. Natalizumab plus Interferon Beta-1a for Relapsing Multiple Sclerosis. Richard A. Rudick, M.D., William H. Stuart, et al.
10. Página web: www.sefh.es