NATALIZUMAB

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital de Cabueñes
Fecha 08/05/2009

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Natalizumab (Tysabri)
Indicación clínica solicitada: Terapia modificadora en pacientes con esclerosis múltiple Recidivante Remitente (EMRR) altamente reactiva.
Autores / Revisores: Beatriz Mejuto Pérez del Molino, Ana Lozano Blázquez
Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ninguno. Ver declaración en anexo al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Servicio que efectuó la solicitud: Sección de Neurología (Servicio de Medicina Interna).
Justificación de la solicitud: Pacientes con EMRR altamente activa que incluye: pacientes con elevada actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con interferón beta y pacientes con EMRR grave de evolución rápida.
Fecha recepción de la solicitud: 21 de enero de 2009
Petición a título: Consenso

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO [1]

Nombre genérico: Natalizumab
Nombre comercial: Tysabri®
Laboratorio: Biogen Idec Iberia
Grupo terapéutico: Agentes inmunosupresores selectivos. **Código ATC**: L04AA
Vía de administración: Intravenosa.
Tipo de dispensación: Uso hospitalario.
Vía de registro: Centralizada.

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVL con IVA
300 mg concentrado para solución para perfusión.	1 vial	656036	1.716 euros

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA)

Clásicamente se distinguen 2 formas principales de comienzo de la EM:
- **La forma Recidivante Remitente (EMRR)** 80-85% de pacientes que cursa con brotes episódicos de disfunción neurológica. Estos brotes son episodios de disfunción neurológica aguda que duran al menos 24 h aunque a veces duran varios días y remiten en semanas.
- **La forma Primariamente Progresiva (EMPP)** que afecta a casi el resto de pacientes y que se manifiesta como deterioro progresivo sin exacerbaciones ni remisiones.

Hay una 3ª variedad **la Secundariamente Progresiva (EMSP)** que es una forma evolutiva tardía tras 10-15 años del comienzo de la EMRR y que se caracteriza por un deterioro creciente de la función neurológica con o sin brotes sobreañadidos.
Hay otras formas **menos frecuentes como la Progresiva Recidivante** que desde el inicio es progresivo y experimentan recaídas.

4.1 Mecanismo de acción.
Natalizumab es un anticuerpo recombinante monoclonal humanizado antagonista de alfa-4-integrina, altamente expresada en la superficie de los leucocitos, con la excepción de los neutrófilos. Bloquea la interacción de la subunidad alfa 4-integrina con sus receptores, de esta manera previene la migración de leucocitos mononucleares a través del endotelio y a tejidos inflamados. Se postula que el natalizumab inhibe la migración de los leucocitos al SNC, lo que en teoría lleva a una reducción en la inflamación y desmielinización consecuente.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación
AEMyPS y EMEA[2]: Indicado en el tratamiento modificador de la enfermedad en monoterapia en la esclerosis múltiple remitente recidivante muy activa para pacientes con elevada actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con un interferón beta o pacientes con esclerosis múltiple remitente recidivante grave de evolución rápida. Septiembre 2006.
FDA[3]: Tratamiento de pacientes con EM recidivante para retrasar el desarrollo de la incapacidad física y reducir la aparición de exacerbaciones. Natalizumab está recomendado para pacientes que tienen una respuesta inadecuada o que no toleran otra terapia para el tratamiento de la EM. Noviembre 2004.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.
Posología
Adultos: Administrar 300 mg por perfusión intravenosa una vez cada 4 semanas.
Forma de preparación
1. Inspeccionar el vial para comprobar la ausencia de partículas antes de la dilución y la administración. Si se observan partículas o si el líquido no es incoloro y transparente o ligeramente opalescente, no debe usarse el vial.
2. Usar una técnica aséptica para preparar solución para perfusión intravenosa. Retirar la cápsula levadiza del vial. Insertar la aguja de la jeringa en el vial, a través del centro del tapón, y aspirar 15 mL de concentrado para solución para perfusión.
3. Añadir los 15 mL de concentrado para solución para perfusión a 100 mL de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%). Invertir suavemente la solución de para que se mezcle completamente. No agitar.
4. No se debe mezclar con otros fármacos ni diluyentes.
5. Inspeccionar visualmente el producto diluido para comprobar la ausencia de partículas o cambios de color antes de la administración. El producto diluido no debe usarse si se observan partículas extrañas o cambios de color.
6. El producto diluido debe usarse lo antes posible y en un plazo máximo de 8 horas tras la dilución. Si el producto diluido se conserva a 2°C – 8°C (no congelar), debe dejarse que la solución alcance la temperatura ambiente antes de la perfusión.
Forma de administración
Una vez efectuada la dilución , la solución para perfusión se administrará durante una 1 hora, a una velocidad aproximada de 2 mL/min 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 bolo.
El tratamiento será iniciado y supervisado por un médico especialista con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades neurológicas, en centros con fácil acceso a un servicio donde se realicen resonancias magnéticas (RM).
Los pacientes tratados con natalizumab deberán recibir una tarjeta especial de alerta en la que se resume la principal información relativa a la seguridad del medicamento. Los pacientes deben mostrar dicha tarjeta a sus cónyuges o cuidadores, así como a otros médicos que puedan tenderlos, ya que pueden apreciar síntomas de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) de los que el paciente no sea consciente, como cambios en el humor, el comportamiento o el habla.

4.4 Farmacocinética.
Tras la administración repetida por vía intravenosa de una dosis de 300 mg de natalizumab a pacientes con EM, la concentración sérica máxima media 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.
El aclaramiento en el estado de equilibrio fue de 13,1 ± 5 mL/h, con una semivida de 16 ± 4 días. La presencia de anticuerpos anti-natalizumab persistentes aumentó 3 veces el aclaramiento y consecuentemente se redujeron las concentraciones de natalizumab.
No se ha estudiado la farmacocinética del natalizumab en pacientes pediátricos con EM ni en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

Características comparadas con otros medicamentos similares					
Nombre	Interferon β-1a (Avonex®)	Interferon β-1a (Rebif®)	Interferon β-1b (Betaferon®)	Acetato de glatigámero (Copaxone®)	Natalizumab (Tysabri®)
Presentación	Jeringas precargadas 30 mcg	Jeringas precargadas 44 y 22 mcg	Viales 0,25 mg (8MUI) + jeringa precargada	Jeringas precargadas 20 mg	Viales 300 mg
Posología	30 mcg vía IM/semana	44 (22) mcg SC/3 v sem	0.25 mg SC/48h	20 mg SC/24h	300 mg IV/4 sem
Características diferenciales	Administración ambulatoria	Administración ambulatoria	Administración ambulatoria	Administración ambulatoria	Necesidad de administración en Hospital de día

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone del informe EPAR[2] de la EMEA y del informe CEDER[4] de la FDA. En los mismos se describen 2 ensayos pivotales.

- Ensayo C1801 (AFFIRM)
- Ensayo C1802 (SENTINEL)

5.2 Resultados de los ensayos clínicos

Tabla 1. Ensayo C1801 (AFFIRM)[5]
Referencia: Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH et al; AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. Engl J Med 2006; 54(9):899-910.

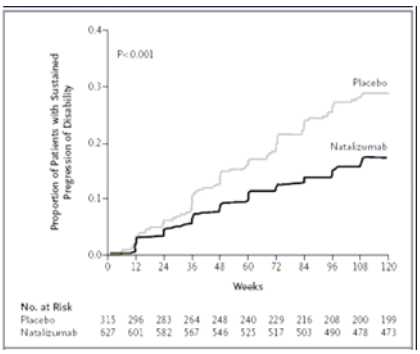
-Nº de pacientes: 942
-Diseño: Estudio en fase III, multicéntrico, randomizado (2:1) , controlado con placebo. Se trata de un estudio realizado sobre pacientes adultos con esclerosis múltiple (EM) recidivante que son tratados con natalizumab o placebo durante 2 años.
-Grupo activo: Natalizumab 300 mg en infusión IV cada 4 semanas.
-Grupo control: Placebo
-Criterios de inclusión: Pacientes adultos diagnosticados de **EM recidivante** con **puntuaciones de 0 a 5** en la escala de incapacidad **(EDSS).** Pacientes con puntuaciones superiores en la escala EDSS indicativas de patología severa. Pacientes con lesiones características de esclerosis confirmadas por resonancia magnética. Pacientes que experimentaron al menos 1 recaída clínicamente documentada antes de iniciar el estudio.
-Criterios de exclusión: Pacientes con patología caracterizada como EM primaria y secundaria progresiva o EM recidivante progresiva. Pacientes que experimentaron recaída hasta 50 días antes de la administración de la primera dosis del fármaco asignado. Pacientes en tratamiento con ciclosporina o mitoxantrone durante el año previo al inicio del estudio. Pacientes en tratamiento con interferon beta, glatiramero, ciclosporina, azatioprina, metotrexato o inmunoglobulinas intravenosas (durante los 6 meses previos).
-Pérdidas: 86 pacientes no completaron el estudio.
-Tipo de análisis: Por intención de tratar.

Resultados

1er año	**Natalizumab N= 315**	**Placebo N=627**	***p***
Variable principal Tasa de recaída (ARR) al año en valor absoluto (nº de recaídas) % de reducción	 *0.27* *(0.21-0.33)* *68%*	 *0.78* *(0.64-0.94)*	 *<0.001*

Resultados secundarios de interés Porcentaje de pacientes libres de recaídas	*76%*	*53%*	*<0.001*
2º año	**Natalizumab** **N= 315**	**Placebo** **N=627**	***p***
Variable principal Probabilidad acumulada de progresión sostenida de la incapacidad[1]. (%)	*17%*	*29%*	*<0.001*
Objetivos secundarios			
Nº medio de T2 hiperintensas nuevas o aumentadas	1.9±9.2	11.0±15.7	*<0.001*
Nº medio de lesiones detectadas por RMN con gadolinio	0.1±1.4	1.2±3.9	*<0.001*

[1]Incremento de un punto o más en la escala EDSS o incremento de 1.5 puntos o más respecto a la puntuación base mantenido 16 semanas.



Natalizumab reduce el riesgo de progresión de incapacidad sostenida en un 42% a los 2 años (hazard ratio:0.58; IC95%: 0.43-0.77).

El estudio proporciona evidencia de que natalizumab reduce de forma significativa:

- Progresión de la incapacidad física
- Número de recaídas
- Formación de lesiones propias de pacientes con EM recidivante (visualizadas por RMN)

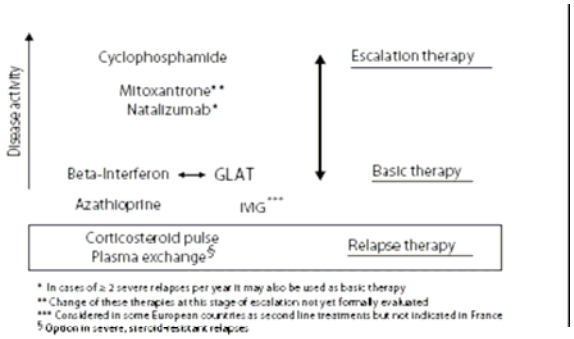
Tabla 1. Ensayo C1802 (SENTINEL)[6] ***Referencia:*** Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW et al. SENTINEL Investigators. HTNatalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2006; 354(9):911-23.			
-Nº de pacientes: 1171 -Diseño: Estudio en fase III, multicéntrico, randomizado, controlado con placebo., de grupos paralelos. Estudio diseñado para determinar la eficacia y seguridad de natalizumab como terapia añadida a interferón beta 1-a frente a placebo en pacientes con EM recidivante. -Grupo activo: Natalizumab 300 mg en PC cada 4 semanas + Interferón beta 1-a 30 mcg IM semanal. -Grupo control: Placebo+ Interferón beta 1-a 30 mcg IM semanal -Criterios de inclusión: Pacientes adultos diagnosticados de EM recidivante con puntuaciones en la escala EDDS entre 0 y 5. Pacientes con lesiones propias de EM confirmadas con RMN. Pacientes con EM diagnosticada en tratamiento con interferón beta 1-a durante al menos 12 meses antes de la randomización. -Criterios de exclusión: Pacientes con EM primaria o secundaria progresiva y pacientes con EM recidivante progresiva. Pacientes que experimentaron al menos una recidiva hasta los 15 días previos al inicio del estudio. Pacientes tratados con terapia modificadora diferente a interferón beta 1-a intramuscular mensual durante las 12 semanas previas a ala randomización. -Pérdidas: 168 pacientes no completaron 120 semanas de estudio. -Tipo de análisis: Por intención de tratar.			
Resultados			
1er año	**Natalizumab + Interferón beta 1 a** **N= 589**	**Interferón beta 1 a** **N= 582**	***p***
Variable principal Tasa de recaída (ARR) al año en valor absoluto (nº de recaídas) % de reducción	0.38 (0.32- 0.45)	0.81 (0.72-0.92)	*<0.001*
Objetivos secundarios de interés Porcentaje de pacientes libres de recaídas	*67%*	*46%*	*<0.001*
2º año	**Natalizumab + Interferón beta 1 a** **N= 589**	**Interferón beta 1 a** **N= 582**	***p***
Variable principal Probabilidad acumulada de progresión sostenida de la incapacidad[1]. (%)	*23%*	*29%*	*0.02*

Objetivos secundarios			
Nº medio de T2 hiperintensas nuevas o aumentada	0.9±2.1	5.4±8.7	*<0.001*
Nº medio de lesiones detectadas por RMN con gadolinio	0.1±0.6	0.9±3.2	*<0.001*

Limitaciones de los ensayos
Ambos ensayos están realizados frente a placebo. Ambos estudios estuvieron financiados por Biogen Idec y Elan Pharmaceuticals. Además en el caso del segundo, la comparación es terapia combinada y el interferón beta; pero no permite evaluar la contribución del INF beta 1-a a la eficacia de la terapia combinada porque no existe grupo de estudio de natalizumab en monoterapia.
El estudio SENTINEL se suspendió un mes antes de lo previsto por notificación de 2 casos de LMP.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

El grupo de consenso para el tratamiento de la EM [7] publicó en 2008 sus recomendaciones, en las que indican que el interferon beta y el glatiramero siguen siendo primera línea de tratamiento. El natalizumab podría ser primera línea en caso de que el paciente tenga una EM muy activa y sufra más de 2 recaídas al año.



Escala de la inmunoterapia de la EM-RR (Actualización

También destacan que hay varias cuestiones pendientes en relación con natalizumab que aún no han sido contestadas, pero que es necesario aclarar en el marco de los estudios prospectivos adecuados, algunos de los cuales están en curso: incidencia de la LMP en la monoterapia con natalizumab, incluyendo los factores de riesgo y los métodos de diagnóstico; el desarrollo de predictores tempranos de la respuesta terapéutica; evaluación de la duración óptima y necesaria del tratamiento; el establecimiento de métodos viables para definir la inmunocompetencia antes y durante el tratamiento con natalizumab; los efectos de natalizumab durante el embarazo y la lactancia; la frecuencia de anticuerpos neutralizantes para el natalizumab y sus efectos clínicos y la validación de una prueba para detectar anticuerpos anti-natalizumab.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

Scottish Consortium[8]: Natalizumab es aceptado para uso restringido en el NHS escocés como monoterapia para EM-RR altamente activa sólo en pacientes con evolución rápida, definida como 2 o más recaídas en un año y con una o más lesiones detectadas con RM con gadolinio o un aumento significativo de lesiones de T2 comparadas con una RM previa.
CEDAC 2009[9]: La primera recomendación del año 2007 era no incluirlo en la financiación, debido a que no había ensayos clínicos controlados randomizados que comparasen el natalizumab en monoterapia con otros terapias para la EM y por otro lado que no era costo-efectivo. En Febrero de 2009 han reevaluado el fármaco en base a un nuevo precio y una nueva evaluación farmacoeconómica. La recomendación nueva es financiarlo como monoterapia en pacientes con un diagnóstico establecido de EM con criterio clínico y evidencia en RM. Los pacientes deberán también cumplir todos los criterios siguientes: 1. Falta de

respuesta completa y adecuada a los ciclos de tratamiento con al menos dos tratamientos modificadores de la enfermedad o tener contraindicaciones, o intolerancia, a dichas terapias. 2. Incremento significativo en lesiones en T2 comparados con una RM previa o al menos una lesión más realzada con gadolinio. 3. Dos o más recaídas en el último año.
NICE 2007[10]: Resume y analiza los resultados más importantes de los ensayos clínicos pivotales y de otros ensayos comparativos indirectos que demuestran cierta eficacia de natalizumab en pacientes con EM-RR. Los autores recomiendan natalizumab como una posible opción de tratamiento sólo en casos de EM recidivante activa y grave, en pacientes que experimenten 2 o más recaídas incapacitantes en un año y aquellos con 1 o más lesiones confirmadas por RM o que experimenten un incremento significativo en las lesiones T2 en comparción a la RM basal.

Evaluaciones previas por organismos independientes
Australian Prescriber[11]: Aprobado como monoterapia para la EM-RR. La seguridad y la eficacia de natalizumab más allá de 2 años es desconocida. Natalizumab sólo debe ser prescrito por un neurólogo que tiene el acceso oportuno a los servicios de resonancia magnética. Los pacientes deben ser evaluados a los 3 y 6 meses tras la primera infusión y luego cada 6 meses. Si a los 6 meses no se ve un beneficio clínico debe considerarse finalizar el tratamiento..
DTB[12]: Natalizumab está aprobado en monoterapia para dos grupos de pacientes con EM-RR activa: aquellos que no han respondido a tratamiento con interferón beta y aquellos que tienen una evolución muy rápida de la enfermedad. Sin embargo, la guía nacional de UK señala que sólo es una opción de tratamiento para este último grupo. No existen comparaciones directas con otros tratamientos moduladores para la EM. La falta de información para demostrar quienes deben ser considerados para el tratamiento con la natalizumab, significa que su uso para indicaciones aprobadas debería considerarse como experimental, sobre todo teniendo en cuenta el resto de preocupaciones importantes sobre su seguridad.
Prescrire[13]: En febrero de 2008 publica una revisión sobre natalizumab donde se resume la información más importantes disponible. En pacientes con EM-RR, hay muy pocas pruebas para demostrar si el natalizumab es más eficaz que el interferón beta, además natalizumab muestra un perfil de efectos adversos preocupante, ya que los efectos adversos reportados en los ensayos clínicos son potencialmente mortales y poco conocidos.
Medical letter[14]: No se ha comparado con las terapias existentes para la EM. Queda por determinar su seguridad y eficacia a largo plazo.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)[1].

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 ensayos, el 43,5% de los pacientes tratados con natalizumab comunicó reacciones farmacológicas adversas (placebo: 39,6%).
Las reacciones adversas, más comunes, comunicadas en el transcurso de los ensayos clínicos fueron:
• Frecuentes (> 1/100, < 1/10): infección urinaria, nasofaringitis, urticaria, cefaleas, vómitos, náuseas, fiebre, mareos, artralgia, temblores.
• Poco frecuentes (> 1/1.000, < 1/100): hipersensibilidad.
Cabe destacar además:
Reacciones de hipersensibilidad
Se observaron en el 4 % de los pacientes. En menos del 1 % de los pacientes que recibieron natalizumab se observaron reacciones anafilácticas/anafilactoides. Las reacciones de hipersensibilidad se produjeron normalmente durante la perfusión o durante la hora siguiente (en 23% de los pacientes).
Inmunogenicidad

En el 10% de los pacientes se detectaron anticuerpos anti-natalizumab en los ensayos clínicos controlados de pacientes con EM durante un periodo de 2 años. Aproximadamente un 6 % de los pacientes desarrolló anticuerpos anti-natalizumab persistentes. La persistencia de los anticuerpos se asoció a una disminución considerable de la eficacia de natalizumab y a un aumento de la incidencia de reacciones de hipersensibilidad. Dado que la eficacia puede reducirse y la incidencia de reacciones de hipersensibilidad o relacionadas con la perfusión puede aumentar, en los pacientes con anticuerpos persistentes el tratamiento debe suspenderse.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

En los ensayos clínicos pivotales (AFFIRM y SENTINEL) se comunicaron algunos casos de LMP. La LMP suele provocar una discapacidad grave e incluso la muerte.

En el ensayo clínico pivotal SENTINEL aparecieron dos casos de LMP, en pacientes con EM que llevaban recibiendo tratamiento concomitante con interferón beta-1a durante más de 2 años. El primer caso de LMP fue diagnosticado, tras la conclusión del ensayo clínico, en el transcurso de un estudio abierto de seguridad de natalizumab e interferon beta. El paciente que experimentó LMP había recibido 37 dosis de natalizumab. El segundo caso, apareció durante el ensayo pivotal SENTINEL, en un paciente que había recibido 29 dosis de natalizumab. Posteriormente, en otro ensayo, se comunicó otro caso de LMP con resultado de muerte en un paciente con Enfermedad de Crohn, con tratamientos inmunodepresores prolongados previos y linfopenia asociada, que había recibido 8 infusiones de natalizumab. Aunque todos los casos de LMP se produjeron en pacientes que utilizaban al mismo tiempo fármacos inmunomoduladores o que presentaban signos inmunodepresión, sigue siendo posible que el riesgo de LMP se asociara sólo al natalizumab.

No existe información suficiente acerca del perfil de seguridad de natalizumab. Los efectos adversos comunicados son poco conocidos y potencialmente graves, sobre todo en tratamientos a largo plazo. Por eso, es necesaria la realización de ensayos clínicos a largo plazo en los que se defina mejor el perfil de seguridad de natalizumab en EM.

6.2. Fuentes secundarias sobre seguridad.

Nota informativa de la AEMPS[15] (14 Agosto 2008): Natalizumab y leucoencefalopatía multifocal progresiva. Durante el tiempo de post-comercialización se han recogido hasta finales de julio de 2008 dos casos más de LMP asociada al tratamiento. En relación con esta nueva información la EMEA ha emitido una nota de prensa en la que expresa que la detección estos casos no sugiere un cambio en la relación beneficio-riesgo del medicamento en las condiciones actualmente autorizadas. No obstante el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMEA está revisando toda la información disponible. Se recuerda también en la nota a los profesionales sanitarios las instrucciones a seguir en caso de administrar natalizumab.

Plan de farmacovigilancia: Se han desarrollado diferentes planes de seguimiento post comercialización (programa de farmacovigilancia TOUCH y el estudio observacional TYGRIS), para definir los riesgos potenciales y la seguridad del natalizumab especialmente relacionados con la LMP, otras infecciones oportunistas graves y procesos oncológicos. El natalizumab esta disponible en EE.UU. con el programa de prescripción TOUCH, desarrollado conjuntamente con la FDA. Todos los prescriptores, centros de perfusión y pacientes que se tratan con natalizumab deben estar incluidos en dicho programa. El estudio observacional voluntario TYGRIS pretende incluir todos los pacientes del mundo. Los pacientes son evaluados al inicio del tratamiento y cada seis meses durante cinco años. A agosto del 2007 se han recogido datos de 10.889 pacientes del TOUCH y 654 del TYGRIS, y no se ha descrito ningún caso nuevo de LMP. La incidencia de reacciones graves de hipersensibilidad, así como las infecciones graves por herpes son similares a los descritos previamente en los ensayos clínicos.

6.3. Precauciones de empleo en casos especiales[1].

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al natalizumab o a alguno de los excipientes.
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

- Pacientes con un riesgo elevado de infecciones oportunistas, incluidos los pacientes inmunodeprimidos (como los que están recibiendo tratamientos inmunodepresores o los que presentan inmunodepresión por tratamientos previos, como mitoxantrona o ciclofosfamida)
- Combinación con interferones beta o con acetato de glatirámero.
- Neoplasias malignas activas conocidas, excepto en pacientes con carcinoma basocelular de la piel.
- Niños y adolescentes.

Precauciones de empleo y advertencias

Ancianos: no se recomienda el uso de natalizumab en pacientes mayores de 65 años, debido a la falta de datos en esta población.

Embarazo: el natalizumab no debería utilizarse durante el embarazo (Categoría C de la FDA), ya que no existen datos suficientes sobre la utilización en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva.

Lactancia: no se sabe si se excreta en la leche humana, pero se ha observado excreción en la leche en estudios con animales.

Insuficiencia renal y hepática: los mecanismos de eliminación y los resultados de los análisis farmacocinéticos poblacionales sugieren que no serian necesarios ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

El uso de natalizumab se ha asociado a un incremento del riesgo de LMP. Antes de iniciar el tratamiento se debe disponer de una imagen reciente (normalmente de menos de 3 meses) 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.

Si se sospecha la existencia de LMP, deberá interrumpirse la administración hasta que se haya descartado una LMP.

Una vez que el médico haya descartado una LMP, podrá reanudarse la administración de natalizumab.

Si un paciente presenta LMP, deberá suspenderse permanentemente la administración de natalizumab.

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s					
	medicamento				
	Interferon β-1a (Avonex®)	Interferon β-1a (Rebif®)	Interferon β-1b (Betaferon®)	Acetato de glatigámero (Copaxone®)	Natalizumab (Tysabri®)
Precio unitario (PVL+IVA) *	217,31€	101,16 € (67,45)	59,97 €	29,01 €	1716 €
Posología	30 mcg vía IM/semana	44 (22) mcg SC/3 v sem	0.25 mg SC/48h	20 mg SC/24h	300 mg IV/4 sem
Coste tratamiento mensual directo	869,24€	1213,92€ (809,4)	899,55 €	870,03 €	1716 €
Coste tratamiento anual directo	10430,88€	14567,04€	10794,6€	10440,36€	20592€*

*Natalizumab debe administrarse en el hospital, por lo que al costo directo habría que sumarle los derivados de la administración.

Actualmente se han solicitado mediante impreso de medicamento no incluido en guía 10 tratamientos con natalizumab para pacientes con EM-RR. De éstos pacientes, 7 llevan al menos 12 ciclos de tratamiento, habiendo recibido previamente varios tratamientos con interferón beta o glatiramero. Los otros tres llevan 4 ciclos o menos, y también habían recibido tratamiento previo con otros fármacos.

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

Natalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado con mecanismo de acción preciso y distinto a los fármacos disponibles en el tratamiento de la EM.
Eficacia: Ha mostrado ser superior a placebo en monoterapia, reduciendo la tasa de recidivas. No existen ensayos comparativos con IFN beta ni acetato de glatirámero. En el ensayo pivotal SENTINEL la aparición de 2 casos de LMP pone en entredicho la seguridad de la terapia combinada. En los ensayos clínicos, un 6% de los pacientes tratados con natalizumab desarrollaron anticuerpos anti-natalizumab, viéndose altamente disminuida su eficacia.
Al igual que los demás tratamientos disponibles, se desconoce su implicación a largo plazo en la reducción de la discapacidad.
Seguridad: Natalizumab presenta en general una buena tolerabilidad, sin embargo, se han descrito 3 casos de LMP (2 ellos en pacientes con terapia combinada: natalizumab + IFN beta). Esto ha hecho que su autorización tanto por la FDA como por la EMEA, haya sido condicionada a la realización de sendos estudios de farmacovigilancia para intentar evitar más casos de LMP y conocer mejor su perfil de efectos adversos.
Posología y vía de administración: la pauta de administración es mensual, aunque intravenosa, frente a las actualmente disponibles (semanal, tres veces por semana, cada dos día o diaria), intramusculares o subcutáneas.
Coste: su coste es aproximadamente el doble que el tratamiento con interferón.

La propuesta sería, dadas las consideraciones de seguridad que aparecen en ficha técnica, incluir en la guía farmacoterapéutica natalizumab para su uso en monoterapia en pacientes con EMRR y con los siguientes criterios de uso:
- Pacientes que no han respondido a un curso completo y adecuado de un interferón (IFN) beta. Los pacientes deben haber tenido al menos una recidiva durante el año anterior mientras recibían la terapia, y tener al menos 9 lesiones hiperintensas en T2 en la resonancia magnética (RMN) craneal o al menos 1 lesión realzada con gadolinio;
o bien,
- Pacientes con EMRR grave de evolución rápida, definida por 2 o más recidivas incapacitantes en un año, y con una o más lesiones realzadas con gadolinio en la RMN cerebral o un incremento significativo de la carga de lesión en T2 en comparación con una RMN anterior reciente.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

[1] EMEA. European Public Assessment Report. Ficha técnica de Tysabri. 19/10/2007 Tysabri-H-C-603-N-15 [Accedido 07/04/2009]. Disponible en: http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/tysabri/tysabri.htm
[2] EMEA. European Public Assessment Report. Scientific Discussion. Tysabri. [Accedido 04/04/2009].Disponible en: http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/tysabri/tysabri.htm
[3] FDA. Food and Drug Administration. Ficha técnica de Tysabri. [Accedido 04/04/2009]. Disponible en: http://www.fda.gov/cder/foi/label/2004/125104lbl.pdf
[4] FDA. Food and Drug Administration. CEDER. Tysabri. [Accedido 04/04/2009]. Disponible en: http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2004/125104s000_Natalizumab.htm
[5] Polman C.H, O'Connor P.W, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. AFFIRM Study. N Engl J Med 2006; 354 :899-910.
[6] Rudick R.A, Stuart W.H, Calabresi P.A, Confavreux C, Galetta S.L, et al. SENTINEL. Natalizumab plus IFN Beta-1a for Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Me. 2006; 354 : 911-23.
[7] Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: Current therapeutic recommendations. J Neurol 2008; 255(10):1449-63. Epub 2008 Oct 29.
[8] Natalizumab 300 mg concentrate for solution for infusion (Tysabry®). Scottish Medicines Consortium 2007; 329: 1-8.
[9] CEDAC Final Recommendation on Reconsideration and Reasons for Recommendation. CEDAC Meeting- October 15,2008; CEDAC reconsideration- Frebruary 18,2009, Notice of CEDAC Final Recommendation- February 25,2009.
[10] Natalizumab for the treatment of adults with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis. National Institute for Health and Clinical Excellence (NHS). NICE technology appraisal guidance, 2007; 127: 4-21.
[11] Natalizumab. Australian Prescriber 2007; 30:107-11.
[12] Natalizumab for multiple sclerosis? Drugs and Therapeutics Bulletin (DTB) 2008;46(9):69-72.
[13] Natalizumab. Prescrire International Febrero 2008 17 (93). Traducción de: Revue Prescrire 2007;27(285):494-497.
[14] Natalizumab para la esclerosis multiple recidivante. Med Lett Drugs Ther (Ed Esp.) 2005; 27 (6):19-20.

[15] Nota informativa AEMPS. 2008/15. 14 de Agosto de 2008. Disponible en: http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/NI_2008-15.pdf

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Fecha de evaluación por la CFyT: 20/05/2009 Fecha de notificación: 25/06/2009

"Decisión adoptada por la CFyT" : Incluir en la Guía Farmacoterapéutica

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar:

Monoterapia en pacientes con EMRR y con los siguientes criterios de uso:
- Pacientes que no han respondido a un curso completo y adecuado de un interferón (IFN) beta. Los pacientes deben haber tenido al menos una recidiva durante el año anterior mientras recibían la terapia, y tener al menos 9 lesiones hiperintensas en T2 en la resonancia magnética (RMN) craneal o incremento significativo de la carga de lesión en T2 en comparación con una RMN anterior reciente.

ANEXO

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN

Los autores/revisores de este informe, Beatriz Mejuto Pérez del Molino y Ana Lozano Blázquez declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma**:**

-Hacer constar en caso de no cumplir alguno de estos requisitos anteriores
-Hacer constar si se participa como investigador en un ensayo clínico cuyo promotor es el laboratorio cuyo medicamento que se evalúa.

Instrucciones "Declaración de conflicto de intereses":

-Se consideran contrato, becas y ayudas:

-De importe superior a 2.000 € anuales
-Vigentes en la actualidad y en el periodo de un año anterior a la fecha de la declaración.
-Contratos para actividades promocionales de los laboratorios como por ejemplo participación como ponente en mesas redondas, simposiums y presentaciones de nuevos medicamentos organizadas por las compañías farmacéuticas
-Cualquier tipo de beca o ayuda financiada por el laboratorio de forma directa.
-Cualquier otra relación que los autores consideren de interés declarar

-No se consideran para la declaración de conflicto de intereses

-Ayudas puntuales para asistencia a cursos y congresos
-Participación como ponente en actividades docentes y científicas organizadas por sociedades científicas