

Natalizumab

Tractament de l'esclerosi múltiple (EM)

Informe d'avaluació per la Comissió Farmacoterapèutica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron

Data:08/11/2007 Codi: 20 /07

1.- SOL·LICITUD I DADES DEL PROCÉS D'AVALUACIÓ

Facultatiu que efectua la sol·licitud: Dr xxx

Servei: Neurologia

Justificació de la sol·licitud: Tractament de l'esclerosi múltiple (EM) amb els següents criteris:

1.- Pacients amb elevada activitat de l'enfermetat malgrat l'utilització d'interferó beta, amb almenys una recidiva durant l'any anterior tractats amb alguna teràpia i també amb almenys 9 lesions hiperintenses en T2 en la RM cranial ò almenys una lesió realitzada amb gadolinio.

2- Pacients amb esclerosi múltiple recurrent-remitent greu d'evolució ràpida, definida com 2 ò més recidives incapacitants en un any , amb 1 ò més lesions realitzades amb gadolinio en la RM cerebral o un increment significatiu de la càrrega lesional en T2 en comparació amb una RM anterior recent.

Es tractaran 45 pacients.

Data recepció de la sol·licitud: 01/10/2007

Autors: Joan Carles Juárez, Eva Hernández, Lourdes Girona.

2.- ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

Nom genèric: natalizumab.

Nom comercial: Tysabril®.

Laboratori: Biogen Idec.

Grup terapèutic: Inmunosupresor Selectiu.

Codi ATC : L04AA

Via d'administració: IV.

Dispensació: H.

Via de registre: Centralitzat EMEA.

Taula I

Presentacions preu				
Forma farmacèutica i dosi	Envàs de x unitats	Codi	Cost / envàs PVP €	Cost por unitat PVP €
Vial de 300 mg (20 mg/ ml)	1 vial	6560365	1762.7	1762.7

3.- ÀREA D' ACCIÓ FARMACOLÒGICA.

3.1 Mecanisme d'acció.

Anticòs monoclonal humanitzat i recombinant anti integrina $\alpha 4$ subunitat (IgG4/k) situada a la superfície dels limfòcits i no dels neutròfils. Evita per tant la migració d'aquests als teixits inflamatoris, que en el cas de la EM es situen a tot el sistema nerviós.

3.2 Indicacions clíniques formalment aprovades i data d'aprovació.

AEMPS i EMEA:

1-Pacients amb esclerosi múltiple remitent-recurrent (denominada pels anglosaxons com *relapsing remitting multiple sclerosis. RRMS*) amb elevada activitat de lla malaltia malgrat la utilització d'interferó beta (denominant aquest grup com *suboptimal*) i amb al menys una

recidiva durant l'any anterior tractats amb alguna teràpia i també amb almenys 9 lesions hiperintenses en T2 en la RM cranial ò almenys una lesió realitzada amb gadolinio.

2- Pacients amb RRMS i d'evolució ràpida i severa (abreviada pels anglosaxons com *rapidly evolving severe, RES*) i definida com 2 ò més recidives incapacitants en un any i amb 1 ò més lesions realitzades amb gadolinio en la RM cerebral o un increment significatiu de la càrrega lesional en T2 en comparació amb una RM anterior recent. .

FDA:

En monoteràpia en pacients amb EM recurrent per disminuir la freqüència d'exacerbacions clíniques. Degut al risc de leucoencefalopatia progressiva multifocal, es recomana només en pacients amb resposta inadequada o intolerants a altres teràpies farmacològiques.

3.3 Posologia, forma de preparació i administració.

Administració IV de 300 mg cada 4 setmanes. Infusió d' 1 hora de duració (velocitat de perfusió= 2 ml/min).

3.4 Farmacocinètica

Destaca un temps per arribar a l'estat d'equilibri estacionari de 36 setmanes amb una $t_{1/2}$ d'eliminació de 16 ± 4 dies.. Els anticossos anti-natalizumab poden augmentar fins a 3 vegades l'aclariment.

3.5 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació disponibles en el Hospital.

Taula II

Principi actiu	natalizumab	Interferó Beta 1A (Avonex®)	Interferó Beta 1A (Rebif®)	Interferó Beta 1B (Betaferon)	Glatiràmer
Presentació	Vial 300 mg	Vial de 30 mcg	Vial de 22 mcg Vial de 44 mcg	Vial 8 M UI	Vial 20 mg
Indicació	Apartat 3.2 (Tractament de 2 ^a línia i en RRMS)	-RRMS recidivant pacients amb capacitat de mobilitat amb 2 o més brots 3 anys previs. -Pacients amb un esdeveniment desmielinitzant amb un procés inflamatori actiu.	- EM en brots (2 o més brots 2 anys previs)	- RRMS recidivant pacients amb capacitat de mobilitat amb 2 o més brots 3 anys previs. - Pacients amb un esdeveniment desmielinitzant amb un procés inflamatori actiu. -2 ^a Progressiva	RRMS
Posologia	300 mg IV cada 4 setmanes	30 mcg IM setmanal via subcutània	22 mcg/ 3 dosis setmanals via SC 44 mcg / 3 dosis setmanals via SC	8 MUI / 48h via SC	20 mg diari subcutani
Característiques diferencials	Administració mensual en perfusió intravenosa (necessitat d'hospital de dia). Possible major activitat al subgrup <i>RES</i> i <i>suboptimal</i> .				

4.- AVALUACIÓ DE L' EFICÀCIA.

4.1 Assaigs clínics disponibles per a la indicació clínica avaluada.

Principalment destaquen dos estudis:

Taula III

Estudi	Pacients i tractament
<p>AFFIRM Doble cec controlat amb placebo. Avaluació neurològica cada 12 setmanes amb la EDSS. Avaluació anual amb RMN mitjançant Gadolinio per T1 i hiperintenses T2.</p>	<p>Pacients naive (sense interferó beta ni glatiràmer) en sis mesos previs al tractament. Edat mitjana 37 amb una mitjana de 5 anys d'evolució de la malaltia. Randomització en una proporció de 2:1 de natalizumab 300 mg (627 pacients) vs placebo (315) cada 4 setmanes fins 28 mesos (30 infusions)</p> <p><u>Anàlisi per ITT:</u> Objectiu primari: increment d'almenys 1 punt a l'escala EDSS, partint d'un resultat de EDSS[*]>1,0 mantenit durant 12 setmanes ò increment d'almenys 1,5 punts a l'escala EDSS, partint d'un resultat de EDSS=0 mantenit durant 12 setmanes.</p>
<p>SENTINEL Doble cec controlat amb placebo. Avaluació neurològica cada 12 setmanes amb la EDSS. Avaluació anual amb RMN mitjançant Gadolinio per T1 i hiperintenses T2 .</p>	<p>Pacients tractats amb interferó beta 30 mcg IM durant un any anterior a l' estudi . Edat mitjana 39 anys amb una mitjana de 7 anys d'evolució de la malaltia. Randomització per rebre natalizumab 300 mg vs placebo cada 4 setmanes durant 28 mesos (30 infusions) i continuant amb el seu tractament de interferó-beta.</p> <p><u>Anàlisi per ITT:</u> Objectiu primari: increment d'almenys 1 punt a l'escala EDSS, partint d'un resultat de EDSS>1,0 mantenint durant 12 setmanes ò increment d'almenys 1,5 punts a l'escala EDSS, partint d'un resultat de EDSS=0 mantenint durant 12 setmanes.</p>

*EDSS: Escala de Discapacitat Ampliada de Kurtzke	
0.0	Normal neurological examination
1.0	No disability, minimal signs in one FS
1.5	No disability, minimal signs in more than one FS
2.0	Minimal disability in one FS
2.5	Mild disability in one FS or minimal disability in two FS
3.0	Moderate disability in one FS, or mild disability in three or four FS. Fully ambulatory
3.5	Fully ambulatory but with moderate disability in one FS and more than minimal disability in several others
4.0	Fully ambulatory without aid, self-sufficient, up and about some 12 hours a day despite relatively severe disability; able to walk without aid or rest some 500 meters
4.5	Fully ambulatory without aid, up and about much of the day, able to work a full day, may otherwise have some limitation of full activity or require minimal assistance; characterized by relatively severe disability; able to walk without aid or rest some 300 meters.
5.0	Ambulatory without aid or rest for about 200 meters; disability severe enough to impair full daily activities (work a full day without special provisions)
5.5	Ambulatory without aid or rest for about 100 meters; disability severe enough to preclude full daily activities
6.0	Intermittent or unilateral constant assistance (cane, crutch, brace) required to walk about 100 meters with or without resting
6.5	Constant bilateral assistance (canes, crutches, braces) required to walk about 20 meters without resting
7.0	Unable to walk beyond approximately five meters even with aid, essentially restricted to wheelchair; wheels self in standard wheelchair and transfers alone; up and about in wheelchair some 12 hours a day
7.5	Unable to take more than a few steps; restricted to wheelchair; may need aid in transfer; wheels self but cannot carry on in standard wheelchair a full day; May require motorized wheelchair
8.0	Essentially restricted to bed or chair or perambulated in wheelchair, but may be out of bed itself much of the day; retains many self-care functions; generally has effective use of arms
8.5	Essentially restricted to bed much of day; has some effective use of arms retains some self care functions
9.0	Confined to bed; can still communicate and eat.
9.5	Totally helpless bed patient; unable to communicate effectively or eat/swallow
10.0	Death due to MS

The Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS) is a method of quantifying disability in multiple sclerosis. The EDSS replaced the previous Disability Status Scales which used to bunch people with MS in the lower brackets. The EDSS quantifies disability in eight Functional Systems (FS) and allows neurologists to assign a Functional System Score (FSS) in each of these. The Functional Systems are: pyramidal, cerebellar, brainstem, sensory, bowel and bladder, visual, cerebral, other. EDSS steps 1.0 to 4.5 refer to people with MS who are fully ambulatory. EDSS steps 5.0 to 9.5 are defined by the impairment to ambulation.

4.2.a Resultats dels assaigs clínics

Els resultats d'avaluació de la FDA es mostra a les següents taules (AFFIRM i SENTINAL respectivament):

AFFIRM

Table 1. Clinical and MRI Endpoints in Study 1 (Monotherapy Study) at 2 Years

	TYSABRI® n=627	Placebo n=315
Clinical Endpoints		
Percentage with sustained increase in disability	17%	29%
Relative Risk Reduction	42% (95% CI 23%, 57%)	
Annualized relapse rate	0.22	0.67
Relative reduction (percentage)	67%	
Percentage of patients remaining relapse-free	67%	41%
MRI Endpoints		
New or newly enlarging T2-hyperintense lesions		
Median	0.0	5.0
Percentage of patients with*:		
0 lesions	57%	15%
1 lesion	17%	10%
2 lesions	8%	8%
3 or more lesions	18%	68%
Gd-enhancing lesions		
Median	0.0	0.0
Percentage of patients with:		
0 lesions	97%	72%
1 lesion	2%	12%
2 or more lesions	1%	16%

All analyses were intent-to-treat. For each endpoint, $p < 0.001$. Determination of p-values: Increase in disability by Cox proportional hazards model adjusted for baseline EDSS and age; relapse rate by Poisson regression adjusting for baseline relapse rate, EDSS, presence of Gd-enhancing lesions, age; percentage relapse-free by logistic regression adjusting for baseline relapse rate; and lesion number by ordinal logistic regression adjusting for baseline lesion number.

Annualized relapse rate is calculated as the number of relapses for each subject divided by the number of years followed in the study for that subject. The value reported is the mean across all subjects.

*Values do not total 100% due to rounding.

Com es pot comprovar, als 2 anys de seguiment, la progressió de la discapacitat es va produir en un 17% dels pacients al grup natalizumab i en un 29% al placebo (NNT= 8, HR= 0,58 (0.43-0.77 $P < 0.001$)).

Un anàlisi posterior d'un subgrup de pacients RES amb 209 pacients (148 al grup natalizumab i 61 pacients al placebo) als 2 anys de seguiment, la progressió de la discapacitat es va produir en un 24 % dels pacients al grup natalizumab i en un 93% al placebo (HR= 0,47 (0.24-0.93) $P = 0,029$). Natalizumab va reduir la proporció de recaiguda (annualised relapse rate) 0,28 vs 1,46 en el RES grup a una millora de la qualitat de vida mesurada amb l'escala SF-36, però no amb la MSQLI. Aquests resultats van donar la indicació per l'autorització al grup RES.

SENTINAL

Table 2. Clinical and MRI Endpoints in Study 2 (Add-On Study) at 2 Years

	TYSABRI® plus AVONEX® n=589	Placebo plus AVONEX® n=582
Clinical Endpoints		
Percentage with sustained increase in disability	23%	29%
Relative Risk Reduction	24% (95% CI 4%, 39%)	
Annualized relapse rate	0.33	0.75
Relative reduction (percentage)	56%	
Percentage of patients remaining relapse-free	54%	32%
MRI Endpoints		
New or newly enlarging T2-hyperintense lesions		
Median	0.0	3.0
Percentage of patients with*:		
0 lesions	67%	30%
1 lesion	13%	9%
2 lesions	7%	10%
3 or more lesions	14%	50%
Gd-enhancing lesions		
Median	0.0	0.0
Percentage of patients with*:		
0 lesions	96%	75%
1 lesion	2%	12%
2 or more lesions	1%	14%

All analyses were intent-to-treat. For disability accumulation $p=0.024$, for all other endpoints, $p<0.001$. Determination of p-values: Increase in disability by Cox proportional hazards model adjusted for baseline EDSS; relapse rate by Poisson regression adjusting for baseline relapse rate, EDSS, presence of Gd-enhancing lesions, age; percentage relapse-free by logistic regression adjusting for baseline relapse rate; and lesion number by ordinal logistic regression adjusting for baseline lesion number.

Annualized relapse rate is calculated as the number of relapses for each subject divided by the number of years followed in the study for that subject. The value reported is the mean across all subjects.

*Values do not total 100% due to rounding.

Com es pot comprovar, als 2 anys de seguiment, la progressió de la discapacitat es va produir en un 23 % dels pacients al grup natalizumab + interferó beta i en un 29% al grup amb interferó beta (NNT= 16, HR= 0,58 (0.43-0.77 P=0.02).

Aquests resultats van donar la indicació per l'autorització al grup **suboptimal**.

4.2.b Avaluació de la validesa i de la utilitat pràctica dels resultats.

- A l'EPAR de l'EMEA, s'indica que els resultats del subgrup de pacients amb RES a l'estudi AFFIRM no es mostren dades sobre la severitat de les recaigudes, el curs clínic, duració i altres dades. Cal recordar que es tracta d'un anàlisi *post hoc*.
- Malgrat que el resultat en les recaigudes es clínicament important, no hi han dades a llarg termini. La diferència d'increments a l'escala EDSS durant els 2 anys va ser de 0,04 vs 0,41 (natalizumab vs placebo). La significació clínica d'aquesta diferència no és clara.
- L'EMEA indica que les dades obtingudes de l'assaig SENTINAL són suficients per justificar el tractament de natalizumab en monoteràpia al grup de pacients denominats **suboptimal**. Això justificaria una possible menor activitat de l'interferó beta que

natalizumab i que l'eficàcia al SENTINAL seria causada només per natalizumab. Aquesta premissa encara no està demostrada de forma directa.

- No hi han estudis que comparin de forma directa natalizumab vs interferó beta i glatiràmer.
- S'ha justificat la utilització de natalizumab per comparació indirecta dels resultats de l'estudi AFFIRM amb resultats obtinguts de revisions sistemàtiques amb interferó beta i glatiràmer. L'anàlisi indirecte publicat a l'informe del NICE indica uns RR de 0,63 (interferó beta i glatiràmer) vs 0,57 (natalizumab) per els grup ITT i de 0,49 i 0,43 respectivament per el grup *RES*
- Cal recordar que la combinació natalizumab i interferó beta no està aprovada per problemes de seguretat (increment del risc de LPM). No hi ha evidència clara i directa de que natalizumab sigui eficaç en monoteràpia al grup *suboptimal*.
- Les dades del assaig AFFIRM justificarien un major eficàcia al subgrup RES del natalizumab comparat amb placebo i per comparació indirecta amb interferó beta i glatiràmer. Els resultats que mostra no s'han corroborat, en aquestes poblacions, amb les altres alternatives farmacològiques.

4.3 Avaluació de fonts secundàries

- Els avaluadors de la revista *Prescrire* indiquen que el quocient benefici-risc es desfavorable per la utilització del natalizumab en pacients amb EM.
- El NICE recomana la utilització al subgrup de pacients amb *RRMS* amb *RES*.
- El NHS només recomana la utilització al subgrup de pacients amb *RRMS* amb *RES*.

5.- AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT

5.1. Descripció dels efectes adversos més significatius (per la seva freqüència o gravetat).

L'estudi AFFIRM no mostra una major incidència d'efectes adversos que el placebo; la comparació indirecta amb glatiràmer tampoc mostra diferència i comparat amb interfeò betà mostra menys incidència de símptomes gripals, mialgies i altràlgies. Els efectes adversos més significants comunicats als estudis pivotals van ser: reaccions d'hipersensibilitat (alèrgies, reaccions anafilactoides, urticària, dermatitis i altres). Aquests efectes es van presentar en un 4 % dels pacients, considerant 1,3% com greus. Aquestes reaccions han sigut atribuïdes a la formació d'anticossos anti natalizumab. Així 57 pacients van presentar aquests anticossos durant els estudis. Les infeccions es van manifestar en un 3,2% en el grup tractat amb el fàrmac vs un 2,6% al grup placebo. Destaquen 4 casos de pneumònia i 5 casos d'infeccions urinàries al grup tractat. També s'inclouen infeccions per herpesvirus, infeccions oportunistes i un possible cas de tuberculosi.

L'efecte advers més greu descrit als assaigs clínics es la LPM (provocada pel virus JC en malalts immunodeprimits) en 3 malalts (2 amb natalizumab més interferó beta i un en pacient amb malaltia de Crohn tractat només amb natalizumab). Un dels casos va ser una pacient amb un diagnòstic poc clar de EM. Una revisió sistemàtica de tots el pacients tractats indica que la incidència de LPM es de un cas per cada 1000 tractats (IC 95% 0,2-2,4). A data d'abril de 2007 s'han tractat 1000 pacients a EEUU, 2500 a Europa i 1000 als diferents assaigs clínics, indicant el laboratori fabricant que no s'ha produït cap cas nou de LPM.

5.2. Precaucions d'ús en casos especials

Precaucions d'ús: Pacients amb antecedents d'infeccions oportunistes, tractament concomitant amb altres immunodepressors, pacients amb LPM.

Contraindicacions: hipersensibilitat a natalizumab, pacients amb antecedents de LPM, neoplàsies malignes excepte pacients amb carcinoma basocel.lular de pell.

Interaccions: immunosupresors, interferó beta i glatiràmer.

6. ÀREA ECONÒMICA

Cost del tractament avaluat natalizumab					
	Interferó Beta 1A (Avonex®)	Interferó Beta 1A (Rebif®)	Interferó Beta 1B (Betaferon®)	Natalizumab (Tysabri®)	Glatiràmer (Copaxone®)
Precio unitario (PVL+IVA) €	228,98	71,33 -105,04	66,28	1762.7	30,68
Posologia	30 mcg IM setmanal via subcutània	22 mcg/ 3 dosis setmanals via SC 44 mcg / 3 dosis setmanals via SC	8 MUI / 48h via SC	300 mg cada 4 setmanes	20 mg diari SC
Coste trat/mes €	915,95	855,96 – 1250,59	994,23	1762.7	859,20
Cost incremental respecte natalizumab	846,75	906,74 – 512,11	768,47	----	903,5

El tractament de 45 pacients suposa un impacte pressupostari de 79321,5 €. El Cost eficàcia - incremental anual per un pacient seria de 84609,6€ considerant que els malalts es reavaluen als sis mesos.

7.- AREA DE CONCLUSIONS.

7.1 Resum dels aspectes més significatius i proposta.

- 1.- Natalizumab es un anticòs monoclonal que ha mostrat eficàcia a la *RRMS* amb *RES*.
- 2.- Aquesta evidència surt d'un assaig pivotal (AFFIRM) que compara natalizumab amb placebo. En principi, per comparació indirecta, les altres alternatives farmacològiques no haurien mostrat eficàcia en aquesta població.
- 3.- La utilització de natalizumab a la població *suboptimal* es discutible, les dades de l' assaig SETINAL mostren eficàcia en combinació amb interferó beta. Aquesta combinació no està autoritzada.
- 4.- La LPM es un risc molt important, malgrat algunes revisions sistemàtiques indiquen que la freqüència es molt petita.

7.2 Lloc en terapèutica. Condicions d'utilització a l'hospital. Aplicacions de les dades i conclusions a l'hospital.

Segons l'evidència, natalizumab estaria indicat en malalts amb *RRMS* i *RES*. Les dades per utilitzar aquest fàrmac quan el pacient no respon a interferó no estan clarament justificades. Natalizumab es podria utilitzar a la indicació concreta demanada pel Servei de Neurologia: *Pacients amb esclerosi múltiple recurrent-remitent greu d' evolució ràpida, definida com 2 o*

més recidives incapacitants en un any i amb 1 o més lesions realitzades amb gadolinio en la RM cerebral o un increment significatiu de la càrrega lesional en T2 en comparació amb una RM anterior recent. Cal recordar que la decisió del tractament amb aquest fàrmac depèn del Consell Assessor d' EM.

8.- BIBLIOGRAFIA.

1. Fitxa Tècnica FDA. Tysabry, Disponible en <http://www.fda.gov/>. : Consultada:[28/10/2007]
2. Fitxa Tècnica de Tysabri ®. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/> Consultada: [28/10/2007]
3. Sweet BV. Natalizumab. Am J Health Syst Pharm. 2007 64(7):705-16
4. Stüve O, Marra CM, Cravens PD. Potential risk of progressive multifocal leukoencephalopathy with natalizumab therapy: possible interventions. Arch Neurol. 2007 Feb;64(2):169-76.
5. Yousry TA, Major EO, Ryschkevitich C et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. N Engl J Med. 2006 ;354(9):924-33.
6. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW, Lublin FD, Weinstock-Guttman B, Wynn DR, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW; SENTINEL Investigators. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2006;354(9):911-23.
7. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, Phillips JT, Lublin FD, Giovannoni G, Wajgt A, Toal M, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW; AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2006 Mar 2;354(9):899-910.
8. Fitxa tècnica Rebif. <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>
- 9-Fitxa tècnica Avonex.<https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>
- 10-Fitxa tècnica Betaferon.<https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>