

Comité de medicamentos Hospital Neuquén

Comité Provincial de Medicamentos



IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Natalizumab.

Autores/Revisores: Agustín Sánchez, Cesar Dell Alli

Conflicto de Intereses de los autores: Ninguno.

SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Medico que efectuó la solicitud: Dra. Mariana Rosas.

Servicio: Neurología.

Paciente: [REDACTED]

DNI: 27686426

Justificación de la solicitud:

Elevada actividad de la enfermedad frente al tratamiento con interferón beta y posteriormente con acetato de glatiramer.

Fecha recepción de la solicitud: 11/04/2011

Fecha de entrega: 09/08/11

Petición a título: Jefe de Servicio/ Comité de medicamentos Hospital Castro Rendón.

AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Natalizumab.

Vía de administración: Perfusión intravenosa.

Tipo de dispensación: Hospitalario.

Presentaciones y precio: Frasco ampolla de 300 mg. Precio sugerido por laboratorio 17000 pesos argentinos. (204.000 pesos por año)

AREA ECONOMICA:

El costo del tratamiento actual con Acetato de Glatiramer por 28 jeringas de solución inyectable es de 23.500 pesos (costo anual 282.000 pesos).

El costo del tratamiento con Natalizumab es de 17000 pesos mensuales y 204.000 pesos por año.

Existen estudios que indican que el tratamiento con Natalizumab podría ser costo efectivo.

Ruth Garside, Colin Green, Martin Hoyle, et al. The effectiveness and cost effectiveness of natalizumab for multiple sclerosis: an evidence review of the submission from Biogen, February 2007 (Extraído del NICE)

AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

• **Mecanismo de acción.**

Natalizumab es un anticuerpo recombinante monoclonal humanizado inhibidor selectivo de las moléculas de adhesión, se une a la subunidad alfa cuatro de las integrinas humanas, profusamente expresada en la superficie de todos los leucocitos a excepción de los neutrófilos. En particular, se une a la integrina alfa 4-beta-1, bloqueando la interacción con su receptor análogo, la molécula de adhesión de células vasculares 1 (VCAM-1), y a los ligandos osteopontina y segmento de conexión 1 (CS-1), un dominio alternativamente dividido de la fibronectina. Natalizumab bloquea la interacción de la integrina alfa-4-beta-7 con la molécula de adhesión celular de adhesina mucosa 1 (MadCAM-1). La alteración de estas interacciones moleculares evita la migración de los leucocitos mononucleares a través del endotelio hacia el tejido parenquimatoso inflamado.

• **Indicaciones clínicas formalmente aprobadas:**

- ✓ EM primariamente progresiva.
- ✓ Incremento sostenido mayor o igual a 2 puntos en el EDSS estando bajo tratamiento inmunomodulador en el último año.
- ✓ Necesidad de cambio a mitoxantrona u otro inmunomodulador similar.
- ✓ 2 o mas recaídas en el ultimo año estando bajo tratamiento inmunomodulador.

• **Posología, forma de preparación y administración.**

Adultos: Perfusión intravenosa de 300 mg de natalizumab cada 4 semanas.

Ancianos: No se recomienda el uso en esta población debido a la falta de datos.

Niños y adolescentes: Natalizumab está contraindicado en niños y adolescentes.

Una vez efectuada la dilución, la solución para perfusión se administrará durante un periodo aproximado de 1 hora y los pacientes deberán estar en observación durante la perfusión y durante 1 hora después de finalizada ésta, para detectar posibles signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad.

Los pacientes pueden cambiar directamente de IFN-b o acetato de glatiramer a natalizumab, siempre que no haya signos de anomalías relevantes relacionadas con el tratamiento, como neutropenia.

- **Farmacocinética.**

No se ha estudiado la farmacocinética de natalizumab en pacientes pediátricos con EM ni en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

- **Resultados de los ensayos clínicos de mayor relevancia,**

La eficacia en monoterapia ha sido evaluada en el estudio AFFIRM (natalizumab safety and efficacy in relapsing-remitting multiple sclerosis).

Ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego controlado con placebo de 2 años de duración en pacientes con EM recidivante EM RR 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 en los que se sospechaba recidivas. Se realizaron anualmente evaluaciones mediante resonancia magnética, utilizando imágenes T1 de lesiones realzadas con gadolinio (Gd) e imágenes T2 de lesiones hiperintensas.

Resultados al año de tratamiento

Variable principal	Natalizumab (n 627)	Placebo (n 315)	P
Tasa anual de recaídas clínicas IC 95%	0.260 (0.21-0.320)	0.810 (0.67-0.97)	Menor a 0.001
VARIABLES SECUNDARIAS			
Nro. De lesiones que realzan con gadolinio	0.1+-1.3	1.3+-3.2	Menor a 0.001
Nro. De lesiones hiperintensas nuevas o aumentadas de tamaño en T2	1.2+-4.7	6.1+-9.0	Menor a 0.001
Proporción de pacientes libres de recaídas	80%	60%%	Menor a 0.001

Al año de tratamiento en el grupo de natalizumab se redujo la tasa de recaídas clínicas (valor relativo) un 67% y el número de nuevas lesiones realzadas con gadolinio un 92%.

Resultados a 2 años de tratamiento

Variable principal	Natalizumab (n=627)	Placebo(n 315)	p
Probabilidad acumulada de progresión sostenida de la discapacidad, medida según la puntuación en la EDSS(*).	17%	29%	<0,001
VARIABLES SECUNDARIAS			
Tasa anual de recaídas Clínicas. IC 95%	0,23 (0,19-0,28)	0,73 (0,62-0,87)	<0,001
Proporción de pacientes libres de recaídas.	72%	46%	
Números de lesiones hiperintensas en T2.	1,9+-1,2	11+-15,7	<0,001

(*)Aumento de 1 punto en la EDDS desde una puntuación >1,0 sostenido durante 12 semanas o un aumento de >1,5 puntos en la EDDS desde una puntuación inicial de 0 sostenido durante 12 semanas.

Los resultados mostraron una reducción de la tasa anual de recidivas (valor relativo) del 68% entre los pacientes tratados con natalizumab en relación al placebo durante los dos años. El

porcentaje de pacientes que no habían progresado en la EDSS se redujo un 42% (valor relativo) en el grupo de natalizumab, (HR 0,58 (0,43-0,77), p<0,001). La probabilidad de progresión en la EDSS fue 17% para natalizumab vs 29% para placebo, diferencia en RAR 12%, NNT=8,3. El valor medio en la EDSS fue de 2,3 en ambos grupos, y la media de cambio en la escala evaluado a los 2 años fue de 0,4(±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 ó más recidivas y una o más lesiones de gadolinio) la tasa anual de recidiva fue de 0,28 en el grupo tratado con natalizumab (n=148) y de 1,45 en el grupo 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 de las recidivas antes de la inclusión de los pacientes en el estudio.

La eficacia en combinación con (interferon b-1a) ha sido evaluada en el estudio SENTINEL (safety and efficacy of natalizumab in combination with Avonex in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis).

Ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con EMRR para determinar si natalizumab añadido a (interferon b-1a) resultaba más eficaz que en monoterapia. Para la inclusión en este estudio los pacientes tenían que haber experimentado al menos una recaída a pesar de estar a tratamiento con interferon b-1a durante el año anterior.

Se aleatorizaron un total de 1171 pacientes a Natalizumab+ interferón b-1a (n=589) o a Interferon +placebo (n=582). Las variables de eficacia fueron las mismas que en el estudio AFFIRM.

Resultados al año de tratamiento

Variable principal	Natalizumab+ interferon B-1a (n=589)	Interferon B-1a +Placebo (n=582)	p
Tasa anual de recaídas clínicas. IC 95%	0,38 (0,33-0,45)	0,82 (0,72-0,92)	0,001
Variables secundarias			
Número de lesiones realzadas con gadolinio	0,1+-0,4	0,8+-2,5	<0,001
Número de lesiones hiperintensas nuevas o aumentadas de tamaño en T2	0,5+-1,2	2,4+-4,1	<0,001
Proporción de pacientes libres de recaídas	72%	51%	

Al año de tratamiento (valor relativo) la tasa de brote fue un 54% menor en los enfermos tratados con natalizumab que en los que recibieron placebo.

Resultados a los 2 años de tratamiento

Variable principal	Natalizumab+interferon B-1a (n=589)	Natalizumab +Placebo(n=582)	p
Probabilidad acumulada de progresión sostenida de la discapacidad, medida según la puntuación en la EDSS(*)	23%	29%	0,02
Variables secundarias			
Tasa anual de recaídas clínicas. IC 95%	0,34 (0,29-0,39)	0,75 (0,67-0,84)	0.001
Proporción de pacientes libres de recaídas.	61%	37%	
Números de lesiones hiperintensas en T2.	0.9	5.4	<0,001

(*)Aumento de 1 punto en la EDSS desde una puntuación >=1,0 sostenido durante 12 semanas o un aumento de >=1,5 puntos en la EDSS desde una puntuación inicial de 0 sostenido durante 12 semanas.

La reducción de la tasa anual de recidivas (valor relativo) fue del 55% entre los pacientes tratados con natalizumab en relación al placebo durante los dos años.

Los resultados mostraron una reducción del riesgo de progresión sostenida de la discapacidad en un 24% en los pacientes con tratamiento combinado, (HR 0,76 (0,61-0,96), p=0,02). La probabilidad de progresión en la EDSS fue 23% para natalizumab+ interferon b-1a vs 29% para monoterapia con interferon b-1a, con una RAR del 6% (NNT=16,6)

A pesar de que las poblaciones de sujetos basales eran diferentes en los estudios AFFIRM y SENTINEL, la estimación de la probabilidad acumulada de progresión mantenida de discapacidad para el grupo placebo en el estudio AFFIRM fue la misma que para el grupo interferon b-1a +placebo en el estudio SENTINEL. Esto refleja las diferencias inter e intra individuales en la EM RR y la dificultad de extrapolar los resultados de los ensayos a la situación real.

EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

En los ensayos controlados con placebo en 1617 pacientes con EM tratados con natalizumab durante un máximo de 2 años, se produjeron acontecimientos adversos que motivaron la retirada del tratamiento en el 5.8% de los pacientes tratados con natalizumab (placebo 4.8%). En este periodo el 43.5% de los pacientes tratados con natalizumab comunicó reacciones adversas graves (placebo 9.6%).

Se han comunicado dos casos, uno mortal de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes con EM que recibían interferon b-1a durante más de 2 años. Para algunos autores la relación entre el tratamiento con natalizumab y la ocurrencia de LMP es clara. Pero se desconoce la relación precisa entre el tratamiento con natalizumab y el desarrollo de LMP en términos de riesgo.

Reacciones adversas comunicadas con una incidencia un 0.5% superior a la comunicada con placebo

	Frecuentes (>1/100, <1/10)	Poco frecuentes (>1/1000, <1/100)
Sistema inmunológico	Urticaria	Hipersensibilidad
Sistema nervioso	Cefalea, mareos	
gastrointestinales	Náuseas, vómitos	
músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgias	
generales y alteraciones en el lugar readministración.	Temblores, fiebre y fatiga	
Infecciones	Nasofarinitis / Urinaria	

Precauciones de empleo en casos especiales

No se recomienda el uso de natalizumab en pacientes mayores de 65 años debido a falta de datos en esta población.

-Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a natalizumab o a algunos de sus excipientes.
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).
- Pacientes con elevado riesgo de infecciones oportunistas, incluidos los pacientes inmunodeprimidos
- Combinación con interferon b-1a o con acetato de glatirámico.
- Neoplasias malignas activas conocidas, excepto carcinoma baso celular de la piel.
- Niños y adolescentes.
- No se dispone de suficiente información en pacientes embarazadas.

CONSIDERACIONES PARTICULARES DEL CASO:

1. **Indicación puntual de natalizumab en este caso:** De acuerdo a las indicaciones clínicas formalmente aprobadas, esta paciente reúne los requisitos en cuanto a evolución y actividad de su enfermedad así como también de refractariedad a tratamientos de primera y segunda línea como lo son el interferón-b y el acetato de glatiramer.

Detalle de déficit neurológico acumulado y número de recaídas

Parámetros clínicos	Detalle	
Déficit acumulado	Déficit motor (paresia moderada) y sensitivo en hemicuerpo derecho.	
	Detalle	Nro.
Recaídas en lo que va del año.	Alteración en la mirada conjugada, diplopía transitoria, nistagmus horizontal y vertical cuadriparesia, disminución con de la sensibilidad superficial y profunda en hemicuerpo izquierdo e incontinencia urinaria de esfuerzo	5

De cuerdo a lo expuesto por el Dr.Henry Morino, medico que la asiste en Rincón de los Sauces en lo que va del año tuvo 4 recaídas previas a la internación en centenario con foco de recaída similar al que tuvo cuando se interno en Centenario y de las cuales se recupero a hasta su estatus basal luego de pulsos de metilprednisolona.

No se dispone de los resultados que arrojo la RNM luego del último brote.

En agosto del 2010 una RNM informa hiperintensidades multifocales de la sustancia blanca supratentorial y peri ventricular. También se identifican lesiones en fosa posterior región dorso lateral izquierda del bulbo raquídeo y región posterior de la protuberancia. Se desconocen otros datos sobre las imágenes.

2. **Evaluación de oportunidad del fármaco de acuerdo a déficit acumulado:** De acuerdo con lo informado a este comité por el Dr. Henry Morino, medico que asiste a la paciente en Rincón de lo Sauces y por el Dr. Juan Pablo Pagasartundua quien la atendió durante su ultima recaída , antes de su ultima recaída la paciente se encontraba en condiciones de:

- Deambular sola lentamente requiriendo de puntos de apoyo por latero pulsión a la derecha.
- Vestirse sola.
- Cocinar sola con dificultad.
- Cuidar de sus hijos con ayuda.
- Camina 20 metros con ayuda sin descanso.(aportado por el Dr. D`angelo)

En la última recaída en junio de 2011 tuvo una recuperación parcial del foco agudo luego del pulso con corticoides, cuyos datos salientes se detallan a continuación:

- Alteraciones transitorias de la mirada conjugada.
- Mejoría del foco motor izquierdo recuperando la marcha asistida y lenta.
- Recuperación del sostén de tronco sentada.
- Eleva y sostiene contra gravedad el brazo y la pierna izquierda.
- Ausencia de nistagmus.
- Sin incontinencia vesical.
- Mejora la espasticidad de hemicuerpo derecho con el agregado de baclofeno.
- Sin alteraciones neurocognitivas.

De acuerdo al daño acumulado y por lo tanto el déficit real que presenta la paciente este comité entiende que el natalizumab es una alternativa valida, frente al fracaso de alternativas diagnosticas con la intención de preservar cierta autonomía funcional que en primera instancia la misma parece preservar.

3. **Seguimiento clínico:** el Dr.D`angelo Roberto, Jefe de servicio de clínica medica del HPN, en el informe que envió al comité puso énfasis en que la paciente debe tener un medico clínico de referencia en el Hospital de Centenario que asegure el seguimiento y registro en cuanto a numero de recaídas, déficit adquirido, dosis recibidas de medicación inmunosupresora y acceso a ayuda social y rehabilitación. Este comité coincide en este sentido, el medico clínico debe funcionar como nexos con la Dra. Mariana Rosas especialista en neurología, quien se encarga del seguimiento neurológico y que por razones de organización del recurso no puede hacerse cargo de las cuestiones operativas arriba mencionadas. El Dr. Juan Pablo Pagasartundua conoce a la paciente por haberla atendido durante sus recaídas y estaría de acuerdo en hacerse cargo del seguimiento.

4. **Adherencia al tratamiento inmunomodulador:** Dado el alto grado de actividad de la enfermedad durante el último año, resultado importante para este comité informarse sobre la adherencia que tiene la paciente a la medicación que viene recibiendo para la enfermedad. Se hablo con el Dr. Henry Morino, medico referente en Rincón de los Sauces quien afirma que la paciente viene recibiendo la medicación en tiempo y forma.
5. **Registro de efectos adversos y administración del fármaco:** Dadas las características del fármaco, este comité entiende que el mismo debe suministrarse en forma mensual en el hospital de Centenario bajo la supervisión de los médicos clínicos de ese servicio. Y como se menciono mas arriba deben registrarse e informarse los efectos adversos que eventualmente apareciesen.

Justificación del cambio de droga en esta paciente:

- Como se manifestó previamente cumple con los requisitos para las indicaciones clínicas formalmente aprobadas para la utilización del fármaco:
 - ✓ Incremento sostenido mayor o igual a 2 puntos en el EDSS estando bajo tratamiento inmunomodulador en el último año.
 - ✓ 2 o mas recaídas en el ultimo año estando bajo tratamiento inmunomodulador.
- Para iniciar el tratamiento con natalizumab es necesario retirar el acetato de glatiramer por que no esta estudiada la administración conjunta. De esto se desprende que los costos del tratamiento con natalizumab es al menos tan costoso como el que la paciente viene recibiendo y hasta podría ser mas barato.
- No existen estudios cabeza-cabeza en pacientes refractarios a tratamientos de segunda línea, el natalizumab resulta una alternativa valida con eficacia comprobada al tratamiento establecido con acetato de glatiramer.
- Dada la elevada actividad de la enfermedad resulta aceptable afrontar el riesgo aumentado de efectos adversos graves como infecciones oportunistas y LMP.
- La administración mensual fortalecería la adherencia.

CONDICIONES PARA APROBAR EL SUMINISTRO DEL FARMACO

- Debe firmarse un consentimiento informado informando a la paciente sobre los beneficios esperables para la droga y los posibles efectos adversos que eventualmente podrían surgir. Así como también poniéndola al tanto de que el suministro de la droga estará condicionado al grado de respuesta a la misma y a la aparición de efectos adversos graves.
- Se aprueba el uso del fármaco en forma condicional por 6 meses a una evaluación global de la paciente y de las condiciones operativas que aseguren el suministro del fármaco.
- La administración se hará en forma mensual por vía endovenosa en el Hospital Centenario bajo el control de médicos entrenados para atender eventuales efectos adversos durante la administración de la droga.
- Debe haber un informe mensual o al menos bimensual del medico clínico a cargo en Hospital Centenario detallando:
 - Efectos adversos.
 - Numero de recaídas.
 - Actualización de déficit neurológico adquirido.
 - Dificultades con el suministro de la droga.
 - Otras dificultades operativas.
 - Control con especialista en neurología no menor a los 3 meses.

BIBLIOGRAFÍA.

- 1) Ficha técnica natalizumab.
- 3) Polman C, O'Connor P, Havrdova MD, Hutchison M, Capos L et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of natalizumab for relapsing multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2006 Mar 2;354(9):899-910.
- 4) Rudick R, Stuart W, Calabresi A, Confavreux C, Galeta S et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2006 Mar 2;354(9):911-23.
- 5) Berger JR, Korolnik IJ. Progressive multifocal leucoencephalopathy and natalizumab. N Engl J Med 2005;353:414-416.
- 6) NICE technology appraisal guidance 127 Natalizumab for the treatment of adults with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis.
- 7) Natalizumab for Multiple Sclerosis Richard M. Ransohoff, M.D. N Engl J Med 2007;356:2622-9.
- 8) Natalizumab en EM remitente recidivante grave de evolución rápida y elevada actividad a pesar del tratamiento con interferon beta. (Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Universitario Central de Asturias) Fecha Junio 2008