

Estudio observacional sobre la efectividad y seguridad del natalizumab en el tratamiento de la esclerosis múltiple

Alejandro Horga, Joaquín Castilló, Jordi Río, Mar Tintoré, Cristina Auger, Jaume Sastre-Garriga, M. Carmen Edo, Francisco Pérez-Miralles, Carmen Tur, Carlos Nos, Elena Huerga, Manuel Comabella, Àlex Rovira, Xavier Montalban

Objetivo. Analizar la seguridad y efectividad del natalizumab en el tratamiento de la esclerosis múltiple según las indicaciones autorizadas en nuestro ámbito y en condiciones de uso real.

Pacientes y métodos. Evaluamos todos los pacientes con esclerosis múltiple tratados con natalizumab en nuestro centro. Se analizó la actividad clínica y radiológica de la enfermedad durante el primer año de tratamiento en los pacientes que recibieron 12 o más dosis. Se evaluó la información relativa a los acontecimientos adversos moderados y graves en toda la muestra.

Resultados. Se incluyeron 112 pacientes, de los que 110 habían sido tratados anteriormente con otros fármacos y 76 habían recibido 12 o más dosis de natalizumab. En este grupo, la tasa anualizada de brotes se redujo un 89% respecto al año previo y el 80% de los pacientes permaneció libre de brotes después de un año de tratamiento. El 9% de los pacientes presentó progresión de la discapacidad confirmada a los tres meses. En el mes 12, el número medio de lesiones que realizaban con gadolinio en la resonancia magnética cerebral disminuyó un 99% respecto a la resonancia magnética pretratamiento. Durante el primer año de tratamiento, el 76% de los pacientes no presentó actividad clínica y el 33% no presentó actividad clínica ni radiológica. Se observó al menos un acontecimiento adverso moderado o grave en el 29% de los casos, que obligó a interrumpir el tratamiento en el 6%. El 4% de los pacientes tuvo reacciones de hipersensibilidad inmediata.

Conclusión. Este estudio sugiere que el natalizumab es efectivo en la reducción de la actividad de la enfermedad en pacientes con formas recurrentes de esclerosis múltiple con respuesta inadecuada a otras terapias, con una relación beneficio-riesgo favorable.

Palabras clave. Anticuerpo monoclonal. Esclerosis múltiple. Estudio observacional. Natalizumab. Resonancia magnética. Tratamiento inmunomodulador.

Introducción

El natalizumab, un inhibidor de las integrinas α_4 , es el primer anticuerpo monoclonal autorizado para el tratamiento de la esclerosis múltiple (EM) remitente-recurrente. Natalizumab probablemente ejerce sus efectos terapéuticos al bloquear la interacción entre la integrina $\alpha_4\beta_1$ leucocitaria y su receptor endotelial VCAM-1, inhibiendo de este modo la trans migración de leucocitos a través de la barrera hematoencefálica hacia el parénquima del sistema nervioso central [1]. La eficacia de natalizumab en el tratamiento de la EM ha sido evaluada en cuatro ensayos clínicos fase II y dos ensayos clínicos fase III [2-7]. En el estudio AFFIRM, un ensayo clínico fase III en pacientes con EM remitente-recurrente, natalizumab en monoterapia redujo el riesgo de progresión sostenida de la discapacidad en un 42% y la tasa de brotes en un 68% después de dos años

de tratamiento en comparación con placebo [6]. En este estudio, natalizumab también redujo el número acumulado de lesiones nuevas o aumentadas de tamaño en secuencias T_2 en un 83% y el número de lesiones que realizaban con gadolinio (Gd+) en un 92% en la resonancia magnética (RM) cerebral.

A pesar de su considerable eficacia, el uso de natalizumab se halla restringido debido a que se han comunicado varios casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva, una grave infección oportunista del sistema nervioso central, en pacientes que recibían este fármaco [8]. El riesgo de esta complicación se estima actualmente en 0,8 a 1,3 casos por cada 1.000 pacientes tratados durante 12 a 24 meses, respectivamente [9]. En Europa, las indicaciones terapéuticas autorizadas limitan la administración de natalizumab a pacientes con EM remitente-recurrente con elevada actividad a pesar del tratamiento con interferón β (IFN β) o con EM remiten-

Centro de Esclerosis Múltiple de Cataluña; Unidad de Neuroinmunología Clínica (A. Horga, J. Castilló, J. Río, M. Tintoré, J. Sastre-Garriga, M.C. Edo, F. Pérez-Miralles, C. Tur, C. Nos, M. Comabella, X. Montalban). Unidad de Resonancia Magnética; Servicio de Radiología (E. Huerga, C. Auger, A. Rovira); Institut de Recerca (VHIR); Universitat Autònoma de Barcelona; Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona, España.

Correspondencia:

Dr. Alejandro Horga. Centro de Esclerosis Múltiple de Cataluña. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Pg. Vall d'Hebron, 119-129. E-08035 Barcelona.

Fax:

+34 932 746 084.

E-mail:

ahorga@cem-cat.org

Financiación:

A. Horga disfruta de una ayuda posformación sanitaria especializada del Instituto de Salud Carlos III.

Declaración de intereses:

A. Horga, J. Castilló, C. Auger, M.C. Edo, F. Pérez-Miralles, C. Tur, E. Huerga y M. Comabella declaran no tener ningún conflicto de intereses. J. Río ha recibido honorarios por charlas de Bayer Schering, Biogen Idec, Merck Serono y Teva Pharmaceutical Industries. M. Tintoré y X. Montalban han recibido ayudas para viajes y honorarios por charlas y consultorías de Bayer Schering, Biogen Idec, Merck Serono, Novartis, Sanofi Aventis y Teva Pharmaceutical Industries. J. Sastre-Garriga ha recibido ayudas para viajes y honorarios por charlas y consultorías de Bayer Schering, Biogen Idec, Merck Serono, Novartis, Sanofi Aventis y Almirall. C. Nos ha recibido ayudas para viajes de Sero Symposia International Foundation. A. Rovira ha recibido honorarios por charlas de Bayer Schering y Teva Pharmaceutical Industries.

Aceptado tras revisión externa:
20.12.10.

Cómo citar este artículo:
Horga A, Castelló J, Río J, Tintoré M,
Auger C, Sastre-Garriga J, et al.
Estudio observacional sobre la
efectividad y seguridad del
natalizumab en el tratamiento de
la esclerosis múltiple. *Rev Neurol*
2011; 52: 321-30.

© 2011 Revista de Neurología

te-recurrente grave de evolución rápida [10]. No obstante, ningún ensayo clínico ha evaluado adecuadamente la eficacia de natalizumab como terapia de segunda línea ni en formas agresivas de la enfermedad, y tampoco se han llevado a cabo estudios que comparen la eficacia de natalizumab en monoterapia frente a otros tratamientos disponibles. El objetivo del presente estudio es investigar la seguridad y efectividad de natalizumab según las indicaciones de uso autorizadas en nuestro ámbito y en condiciones de práctica clínica habitual.

Pacientes y métodos

Muestra

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes con EM que iniciaron consecutivamente tratamiento con natalizumab en el Centro de Esclerosis Múltiple de Cataluña desde su autorización por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en el año 2006 hasta diciembre de 2009.

Según los criterios establecidos por la Dirección General de Recursos Sanitarios del Departamento de Salud de la Generalitat de Cataluña, natalizumab está indicado como terapia única en pacientes con EM remitente-recurrente de 16 o más años de edad, con una puntuación en la escala expandida del estado de discapacidad de Kurtzke (EDSS) de 0 a 5,5, y con una respuesta subóptima al tratamiento previo con IFN β definida por la presencia de al menos dos brotes y un incremento de un punto en la EDSS durante el año previo. Estos pacientes deben presentar al menos nueve lesiones de características desmielinizantes en secuencias T₂ o una lesión Gd+ en la RM cerebral. También está indicado el tratamiento en pacientes con EM remitente-recurrente grave de evolución rápida definida por la presencia de dos o más brotes incapacitantes (incremento de un punto en la EDSS si ésta es previamente menor de 3,5, o de 0,5 puntos si la EDSS previa es de 3,5-5,5) en el último año y que, en este período, presenten una o más lesiones Gd+ en la RM cerebral o más de dos lesiones nuevas en secuencias T₂ en comparación con una RM cerebral anterior. De todos los pacientes se obtuvo el consentimiento informado para la administración del medicamento, así como la aprobación por el Comité Asesor de la Dirección General de Recursos Sanitarios, excepto en los casos en que se solicitó el tratamiento como uso compasivo. El tratamiento se autorizó para algunos pacientes que no cumplían todos los criterios mencionados tras considerar cada caso de forma individualizada.

Diseño del estudio

Se llevó a cabo un estudio observacional de las características y evolución clínica de una cohorte de pacientes tratados con natalizumab con seguimiento longitudinal. Para ello, se revisó la base de datos de nuestro centro, donde se recogen de forma codificada los datos del seguimiento de estos pacientes: información sobre antecedentes patológicos, fecha del primer brote y del diagnóstico, terapias modificadoras de la enfermedad anteriormente empleadas, y brotes y puntuación EDSS en los tres años previos. Como parte del seguimiento habitual de los pacientes se realizó un control clínico mensual y visitas adicionales en caso de empeoramiento, un examen neurológico trimestral en el que se determinó la puntuación EDSS, un análisis de sangre trimestral (incluyendo hemograma, fórmula leucocitaria y pruebas funcional renal y hepática), una RM cerebral en los tres meses previos al inicio del tratamiento (RM pretratamiento) y una RM cerebral anual tras iniciar el tratamiento. Los pacientes y sus familiares fueron instruidos para que comunicasen inmediatamente cualquier síntoma de nueva aparición. En caso de empeoramiento neurológico se aplicaron las recomendaciones establecidas [11].

Se analizó la información relativa a la actividad clínica y radiológica de la enfermedad durante el primer año de seguimiento en aquellos pacientes que completaron al menos 12 meses de tratamiento. Para ello, se evaluaron dos parámetros de actividad clínica y dos de actividad radiológica. Se consideraron parámetros de actividad clínica los brotes y la progresión sostenida de la discapacidad. Los brotes se definieron como síntomas neurológicos nuevos o recurrentes de más de 24 horas de duración, no asociados con fiebre o infección, acompañados de nuevos signos neurológicos en el examen físico, y que posteriormente se estabilizaron o resolvieron. Para la evaluación de la discapacidad se utilizó la EDSS, con un rango de puntuación de 0 a 10 puntos, indicando los valores más elevados un mayor grado de discapacidad. La progresión sostenida de la discapacidad se definió como un incremento de uno o más puntos en la EDSS cuando ésta era inicialmente mayor de 1, o de 1,5 o más puntos cuando la puntuación inicial era de 0, mantenido durante al menos tres meses. La mejoría sostenida de la discapacidad se definió como una reducción de uno o más puntos en la EDSS mantenida durante al menos tres meses. Se consideraron parámetros de actividad radiológica la presencia y número de lesiones Gd+ en la RM cerebral realizada en el mes 12 tras iniciar el tratamiento, y de nuevas lesiones en

secuencias T₂ en la RM cerebral del mes 12 respecto a la RM cerebral pretratamiento. Todos los estudios de RM cerebral se realizaron en un equipo de 1,5 T, utilizando una técnica estandarizada y con un adecuado reposicionamiento [12], que permitió el análisis comparativo visual de los estudios realizados en un mismo paciente (detección de lesiones nuevas Gd+ y lesiones nuevas en secuencias T₂ en el estudio de los 12 meses en relación con el estudio pretratamiento).

También se evaluó la información relativa a los acontecimientos adversos que aparecieron durante el tratamiento en cualquiera de los pacientes incluidos en el estudio. Por razones prácticas, en la base de datos se incluyen únicamente los acontecimientos adversos de intensidad moderada o grave. Se definió un acontecimiento adverso como cualquier evento médico adverso o alteración en las exploraciones paraclínicas sucedidos a un paciente durante el tratamiento con natalizumab aunque no tuviese necesariamente una relación causal con aquél. Fueron considerados acontecimientos adversos moderados aquéllos suficientemente molestos para interferir con las actividades diarias normales del sujeto, y acontecimientos adversos graves aquéllos que hiciesen necesaria la hospitalización o la prolongación de ésta, amenazasen la vida del sujeto o produjesen la muerte, produjeran invalidez o incapacidad permanente o importante, o diesen lugar a una anomalía o malformación congénita. También se consideraron graves aquellos acontecimientos adversos que se estimaron importantes desde el punto de vista médico, aunque no cumplieran los criterios mencionados.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa informático SPSS v. 15.0. La tasa anualizada de brotes para un período concreto se calculó como el número de brotes en dicho período dividido por el tiempo en años correspondiente al período. Las variables numéricas se analizaron mediante estadísticos descriptivos y los datos se expresaron como porcentaje o media \pm desviación estándar, salvo especificación diferente. Para comparar las características basales del conjunto de pacientes incluidos en el estudio y el subgrupo de pacientes tratados durante 12 o más meses, se empleó el test de la U de Mann-Whitney para las variables numéricas, y el test de χ^2 de Pearson o el test exacto de Fisher para las variables categóricas. Para comparar los indicadores de actividad de la enfermedad antes y después del tratamiento con natalizumab, se utilizó el test de los

Tabla I. Características basales de los pacientes.

	Todos los pacientes (n = 112)	Tratamiento \geq 12 meses (n = 76)	p
Edad (años)			
Media	34,4 \pm 7,8	34,7 \pm 7,9	0,834
Rango	19-59	20-57	
Sexo			
Mujeres	79 (70,5%)	54 (71,1%)	0,939
Hombres	33 (29,5%)	22 (28,9%)	
Subtipo de enfermedad			
EM remitente-recurrente	104 (92,9%)	72 (94,7%)	0,765
EM secundariamente progresiva	8 (7,1%)	4 (5,3%)	
Duración de la enfermedad (años)			
Media	10 \pm 6,5	10,2 \pm 6,6	0,933
Rango	0,4-32,7	0,4-32,7	
EM remitente-recurrente	9,98 \pm 6,5	10,1 \pm 6,8	0,992
EM secundariamente progresiva	10,9 \pm 6,3	11,7 \pm 2,2	0,552
Puntuación EDSS			
1-1,5	9 (8%)	6 (7,9%)	
2-2,5	20 (17,9%)	13 (17,1%)	
3-3,5	16 (14,3%)	9 (11,9%)	
4-4,5	29 (25,9%)	19 (25%)	
5-5,5	20 (17,9%)	16 (21,1%)	
\geq 6	18 (16,1%)	13 (17,1%)	
Media	4 \pm 1,6	4,1 \pm 1,5	0,699
Mediana	4	4	
Tasa anualizada de brotes			
Un año previo	2,25 \pm 1,1	2,25 \pm 1,2	0,853
Dos años previos	1,68 \pm 0,8	1,73 \pm 0,9	0,806
Tres años previos	1,45 \pm 0,6	1,49 \pm 0,7	0,694
N.º de lesiones con realce de gadolinio			
0	44 (39,3%)	29 (38,2%)	
1-5	40 (35,7%)	26 (34,2%)	
\geq 6	28 (25%)	21 (27,6%)	
Media	4,3 \pm 7,1	4,8 \pm 7,8	0,732
Mediana	1	1	
N.º de lesiones en T₂			
< 9	3 (2,7%)	2 (2,6%)	1
\geq 9	109 (97,3%)	74 (97,4%)	

EDSS: escala expandida del estado de discapacidad de Kurtzke; EM: esclerosis múltiple.

Tabla II. Actividad clínica y radiológica durante el primer año de tratamiento.

	Período -12 a 0 meses ^a	Período 0 a 12 meses ^b	<i>p</i>
Clínica	<i>n</i> = 76	<i>n</i> = 76	
N.º de brotes			
0 brotes	1 (1,3%)	61 (80,3%)	< 0,001
≥ 1 brote	75 (98,7%)	15 (19,7%)	
Tasa anualizada de brotes			
Media	2,25 ± 1,2	0,24 ± 0,5	< 0,001
Mediana	2	0	
Puntuación EDSS			
1-1,5	6 (7,9%)	11 (14,5%)	0,038
2-2,5	13 (17,1%)	12 (15,8%)	
3-3,5	9 (11,9%)	12 (15,8%)	
4-4,5	19 (25%)	17 (22,4%)	
5-5,5	16 (21,1%)	13 (17,1%)	
≥ 6	13 (17,1%)	11 (14,5%)	
Media	4,1 ± 1,5	3,9 ± 1,6	
Mediana	4	4	
Cambio sostenido de la discapacidad			
Sin cambio		56 (73,7%)	
Mejoría		13 (17,1%)	
Progresión		7 (9,2%)	
Radiológica	<i>n</i> = 67	<i>n</i> = 67	
N.º de lesiones con realce de gadolinio			
0 lesiones	25 (37,3%)	65 (97,0%)	< 0,001
≥ 1 lesión	42 (62,7%)	2 (3,0%)	
Media	4,73 ± 7,9	0,04 ± 0,3	< 0,001
Rango	0-40	0-2	
N.º de lesiones nuevas en T ₂			
0 lesiones		31 (46,3%)	
1 lesión		11 (16,4%)	
2 lesiones		9 (13,4%)	
≥ 3 lesiones		16 (23,9%)	
Media		1,9 ± 3,4	
Rango		0-23	

EDSS: escala expandida del estado de discapacidad de Kurtzke. ^a Entre el momento de iniciar el tratamiento y los 12 meses anteriores; ^b Entre el momento de iniciar el tratamiento y los 12 meses siguientes.

rangos signados de Wilcoxon para las variables numéricas y el test de McNemar para las variables categóricas. El nivel de significación estadística se estableció en $p < 0,05$. Se empleó el método de Kaplan-Meier para representar la probabilidad de permanencia libre de brotes durante el primer año de tratamiento.

Resultados

Características basales

Se incluyeron en el estudio 112 pacientes, cuyas características basales clínicas y demográficas se recogen en la tabla I. El motivo para comenzar el tratamiento con natalizumab fue: EM remitente-recurrente con respuesta inapropiada a otras terapias en 107 pacientes (95,5%); EM remitente-recurrente grave de evolución rápida desde el inicio de la enfermedad en dos (1,8%); e intolerancia a otros fármacos en tres (2,7%). En ocho casos (7,1%), el tratamiento se autorizó como uso compasivo. Todos los pacientes incluidos recibieron la pauta estándar de 300 mg de natalizumab en infusión intravenosa continua de una hora de duración cada cuatro semanas. El número medio de dosis administradas fue de 15,8 ± 8,2 (mediana: 17; rango: 1-32), y el tiempo medio de seguimiento desde el inicio del tratamiento fue de 15,6 ± 8,7 meses (mediana: 16,8; rango: 0-31,9).

Excepto dos pacientes, todos habían recibido otras terapias modificadoras de la enfermedad antes de comenzar el tratamiento con natalizumab, siendo la mediana de tratamientos previos de 1 (rango: 0-6): 37 pacientes (33%) habían sido tratados con IFNβ-1a intramuscular; 55 (49,1%) con IFNβ-1a subcutáneo; 42 (37,5%) con IFNβ-1b subcutáneo; 25 (22,3%) con acetato de glatiramer; y dos (1,8%) con azatioprina. Quince (13,4%) habían recibido mitoxantrona, y la mediana de tiempo entre la última dosis de este fármaco y la administración de natalizumab fue de 25,2 meses (rango 5,3-64,5). Cuatro pacientes (3,6%) habían recibido daclizumab durante su participación en un ensayo clínico. La mediana de tiempo de tratamiento acumulado con los fármacos previos fue de 4,3 años (rango: 0,4-14,1), y la mediana de exposición al último fármaco antes de natalizumab fue de 21 meses (rango: 0,3-161,5).

Efectividad del natalizumab

En el momento de realizar el estudio, 76 pacientes (67,9%) habían sido tratados con natalizumab al menos 12 meses, y 22 pacientes (19,6%) al menos 24

meses. Se analizó la actividad clínica y radiológica de la enfermedad durante el primer año de seguimiento en el subgrupo de pacientes que habían completado 12 meses de tratamiento. No se observaron diferencias significativas en las características basales clínicas y demográficas entre este subgrupo de 76 pacientes y el conjunto de 112 pacientes incluidos en el estudio (Tabla I). En el mes 12 de tratamiento, se disponía del resultado de la RM cerebral de 67 de los 76 pacientes analizados.

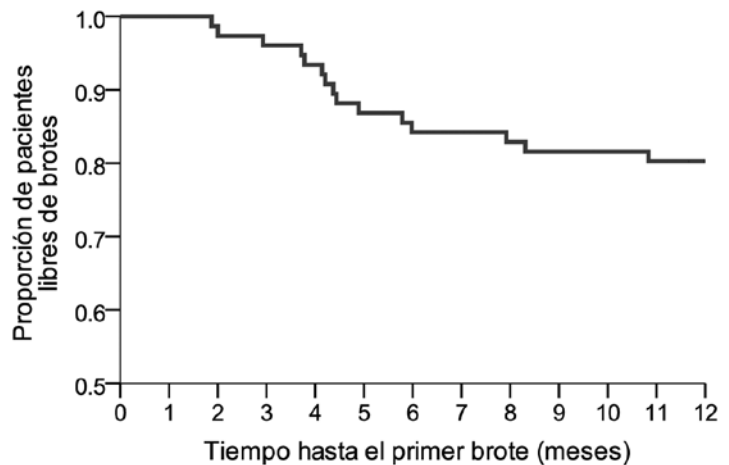
Después de 12 meses se observó una reducción relativa del 89% en la tasa anualizada de brotes, y una disminución del 80% en la proporción de pacientes que presentaron al menos un brote, respecto al período de 12 meses pretratamiento ($p < 0,001$ para ambas comparaciones) (Tabla II). La proporción de pacientes libres de brotes en función del tiempo se muestra en la figura 1. En el mes 12, el 80% de los pacientes permanecía libre de brotes. Entre los pacientes que presentaron brotes, la mediana tiempo hasta el primer brote fue de 4,4 meses (rango 1,9-10,8) durante el primer año de tratamiento. En este período, seis pacientes (7,9%) presentaron ocho brotes que requirieron tratamiento con corticosteroides intravenosos.

Se observó una reducción relativa en la puntuación EDSS media de un 5% en el mes 12 respecto a la situación basal ($p < 0,05$) (Tabla II). La puntuación EDSS mediana no se modificó. Durante el primer año de tratamiento, el 9,2% de los pacientes presentó una progresión sostenida de la discapacidad confirmada a los tres meses, mientras que en el 17,1% se constató una mejoría. En el 73,7% restante no se observaron cambios sostenidos en la puntuación EDSS.

En la RM cerebral realizada en el mes 12 se constató una reducción relativa del 99% en el número medio de lesiones Gd+ respecto a la RM cerebral pretratamiento ($p < 0,001$). Asimismo, se observó una reducción relativa del 95% en la proporción de pacientes con una o más lesiones Gd+ ($p < 0,001$). El número medio de lesiones nuevas en secuencias T₂ en el mes 12 fue de $1,9 \pm 3,4$ (Tabla II).

El análisis de la actividad de la enfermedad mostró que, durante los primeros 12 meses de tratamiento, el 76,3% de los pacientes se mantuvo libre de actividad clínica (brotes o progresión sostenida de la discapacidad), y el 46,3% no presentó signos de actividad radiológica (nuevas lesiones en secuencias T₂ o lesiones Gd+ en la RM cerebral) (Figs. 2a y 2b). En conjunto, el 32,8% de los pacientes no presentó actividad clínica ni radiológica, y el 53,7% presentó un único parámetro de actividad de la enfermedad (Figs. 2c y 2d).

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier que muestra la probabilidad de permanencia libre de brotes durante los primeros 12 meses de tratamiento con natalizumab ($n = 76$).

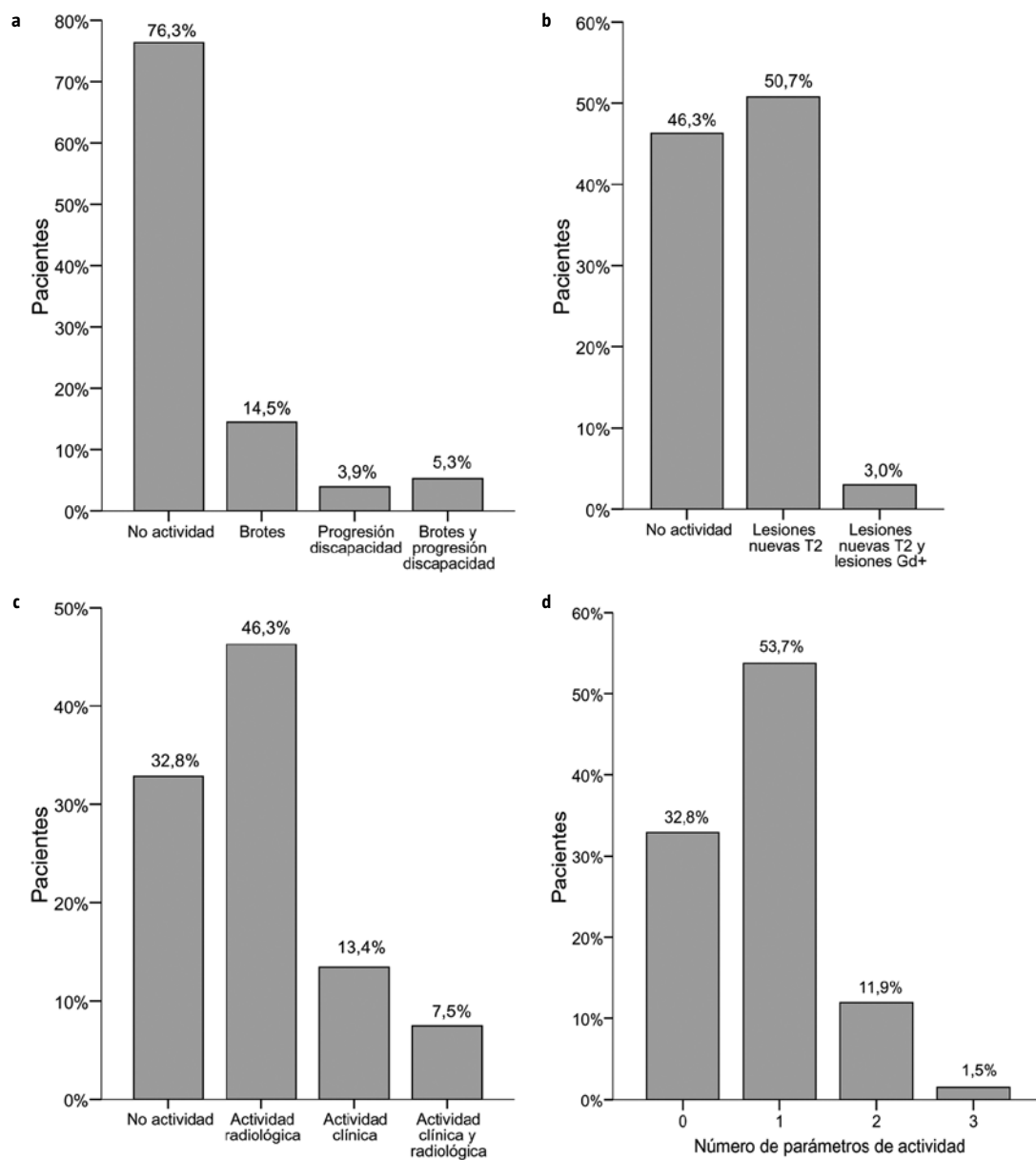


Tolerabilidad y seguridad

Treinta y dos pacientes (28,6%) presentaron al menos un acontecimiento adverso moderado o grave durante el seguimiento (Tabla III). Cinco pacientes (4,5%) presentaron reacciones de hipersensibilidad inmediata, siendo graves cuatro de ellas (reacción anafiláctica; 3,6%). Tres de estos cuatro pacientes presentaron síntomas leves, como prurito o *rash* localizado durante la administración de la dosis anterior. Las reacciones de hipersensibilidad inmediata sucedieron entre la segunda y la cuarta infusión de natalizumab en cuatro pacientes. En otra paciente, la reacción tuvo lugar al reiniciar el tratamiento después de una interrupción prolongada por embarazo. Dos pacientes (1,8%) presentaron una reacción de hipersensibilidad diferida que persistió durante las primeras cinco a siete infusiones, y que se caracterizaron por cefalea, artralgias y mialgias, con o sin fiebre o *rash* pruriginoso.

Otros acontecimientos adversos se recogen en la tabla III. Cuatro pacientes (3,6%) presentaron artralgias, en dos casos generalizadas. Dos pacientes (1,8%) presentaron candidiasis oral, y otros dos (1,8%) celulitis subcutánea tras heridas cutáneas. Se observó un caso de *livedo reticularis* desde la tercera infusión, y una exacerbación de psoriasis tras la primera infusión. Un paciente con antecedente de crisis epilépticas presentó una crisis tonicoclónica generalizada durante el tratamiento; una RM cerebral y un análisis de líquido cefalorraquídeo descartaron otros

Figura 2. Actividad clínica y radiológica de la enfermedad durante los primeros 12 meses de tratamiento con natalizumab ($n = 67$). a) Actividad clínica: la ausencia de actividad se definió como la ausencia de brotes y progresión sostenida de la discapacidad confirmada a los 3 meses; b) Actividad radiológica: la ausencia de actividad se definió como la ausencia de lesiones con realce de gadolinio y de lesiones nuevas en secuencias T₂ en la resonancia magnética cerebral del mes 12; c) Análisis combinado de la actividad clínica y radiológica; d). Distribución de los pacientes según el número total de parámetros de actividad clínica o radiológica. Ningún paciente presentó simultáneamente los cuatro parámetros evaluados.



procesos. Dos pacientes fueron diagnosticados de procesos neoplásicos no detectados previamente (cistadenoma seroso de ovario y carcinoma basocelular); ambos fueron tratados con éxito. Un paciente con antecedente de varias intervenciones quirúrgi-

cas abdominales presentó una suboclusión intestinal. No hubo ningún caso de leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Los acontecimientos adversos motivaron la interrupción definitiva del tratamiento en siete pacien-

Tabla III. Acontecimientos adversos (AA) (n = 112).

Todos los AA		Trastorno reumatológico	
Al menos un AA	32 (28,6%)	Artralgias	4 (3,6%)
Al menos un AA grave	10 (8,9%)	Neoplasia	
AA que obligase a interrumpir el tratamiento	7 (6,3%)	Carcinoma basocelular	1 (0,9%)
AA moderados		Otros	
Reacción de hipersensibilidad		Crisis epiléptica generalizada	1 (0,9%)
Inmediata	1 (0,9%)	Cólico biliar	1 (0,9%)
Diferida	2 (1,8%)	Cólico renal	1 (0,9%)
Reacción a la perfusión		Metrorragias	1 (0,9%)
Cefalea	1 (0,9%)	Pérdida de peso	1 (0,9%)
Infección		Fiebre y cefalea	1 (0,9%)
Neumonía	1 (0,9%)	AA graves	
Infección del tracto urinario	1 (0,9%)	Reacción de hipersensibilidad	
Celulitis/absceso subcutáneo	3 (2,7%)	Inmediata	4 (3,6%)
Gripe	3 (2,7%)	Infección	
Candidiasis oral	2 (1,8%)	Neumonía	2 (1,8%)
Herpes intraoral	1 (0,9%)	Orquiepididimitis	1 (0,9%)
Trastorno dermatológico		Neoplasia	
Exacerbación de psoriasis	1 (0,9%)	Astrocitoma de bajo grado	1 (0,9%)
<i>Livedo reticularis</i>	1 (0,9%)	Cistadenoma seroso de ovario	1 (0,9%)
Trastorno psiquiátrico		Otros	
Depresión	4 (3,6%)	Suboclusión intestinal	1 (0,9%)

tes (6,3%): en cinco (4,5%) por reacciones de hipersensibilidad, en uno (0,9%) debido a una orquiepididimitis grave después de infecciones urinarias de repetición, y en uno (0,9%) debido a un astrocitoma de bajo grado. En este último caso, la revisión de los estudios previos de RM cerebral permitió comprobar que la lesión se hallaba antes de administrar natalizumab, y que posteriormente no se habían modificado sus características. La mediana de dosis administradas hasta la retirada del tratamiento por acontecimientos adversos fue de 4 (rango: 2-25).

En cuatro pacientes (3,6%) se discontinuó el tratamiento por deseo de embarazo, con una mediana de dosis administradas hasta ese momento de 20 (rango: 13-29). Otras razones para interrumpir el tratamiento fueron: traslado de residencia al extranjero (un paciente; 0,9%), miedo a efectos secundarios (un paciente; 0,9%), brotes recurrentes (un

paciente; 0,9%) y transición hacia una fase de progresión (dos pacientes; 1,8%).

Discusión

La eficacia de un fármaco debe fundamentarse en los datos obtenidos en ensayos clínicos controlados. Sin embargo, tras su comercialización, son necesarios estudios que evalúen la efectividad y seguridad del fármaco cuando se administra en condiciones de uso real. La finalidad de estos estudios es complementar la información obtenida durante el desarrollo clínico de los fármacos previo a su autorización y establecer si se cumplen, y en qué grado, las expectativas de beneficio y riesgo establecidas en condiciones experimentales. Estos estudios son particularmente útiles cuando las indicaciones de uso

Tabla IV. Características basales y actividad de la enfermedad durante el primer año de tratamiento en la cohorte del estudio actual y en el estudio AFFIRM.

	Estudio actual (n = 76)	AFFIRM (n = 627)
Basal		
Edad (años)	34,7 ± 7,9	35,6 ± 8,5
Duración de la enfermedad (años) ^a	9,1	5,0
Puntuación EDSS	4,1 ± 1,5	2,3 ± 1,2
Tasa anualizada de brotes en el año previo	2,25 ± 1,2	1,53 ± 0,91
Ausencia de lesiones con realce de gadolinio	38%	49%
N.º de lesiones con realce de gadolinio	4,8 ± 7,8	2,2 ± 4,7
Clínica (un año)		
Tasa anualizada de brotes	0,24 ± 0,5	0,27
Ausencia de brotes	80%	80%
Progresión sostenida de la discapacidad ^b	9,2%	17%
Radiológica (un año)		
N.º de lesiones con realce de gadolinio	0,04 ± 0,3	0,1 ± 1,3
Ausencia de lesiones con realce de gadolinio	97%	96%
N.º de lesiones nuevas en T ₂ ^c	1,9 ± 3,4	1,2 ± 4,7
Ausencia de lesiones nuevas en T ₂ ^c	46%	61%

EDSS: escala expandida del estado de discapacidad de Kurtzke. ^a Mediana; ^b Estudio AFFIRM: progresión sostenida de la discapacidad a los dos años; ^c Lesiones nuevas y aumentadas en secuencias T₂ en el estudio AFFIRM.

autorizadas difieren de las evaluadas en los ensayos clínicos controlados, como es el caso de natalizumab. El presente trabajo muestra una efectividad consistente y relevante de natalizumab en la práctica clínica habitual en nuestro ámbito, así como un perfil de seguridad favorable.

De acuerdo con las indicaciones terapéuticas autorizadas por la Agencia Europea de Medicamentos, natalizumab es una opción en pacientes con una respuesta inadecuada a otros fármacos inmunomoduladores [10]. No obstante, la eficacia de esta estrategia terapéutica no ha sido evaluada específicamente en ensayos clínicos. En el estudio AFFIRM, el tratamiento previo con IFN β o acetato de glatiramer durante más de seis meses o con mitoxantrona en el año previo fueron criterios de exclusión [6]. En el estudio actual, por el contrario, el 98% de los pacientes había recibido al menos un fármaco inmunomodulador o inmunosupresor durante una mediana de 4,3 años antes de natalizu-

mab, y en el 96% de los casos se inició este tratamiento por respuesta subóptima a otros fármacos. Por lo tanto, los datos de actividad de la enfermedad en la cohorte analizada reflejan principalmente la efectividad de natalizumab como terapia de segunda línea.

Después de un año de tratamiento, se observó una reducción en la tasa anualizada de brotes respecto al año anterior del 89% en el presente estudio y del 82% en el estudio AFFIRM [6]. La proporción de pacientes sin actividad clínica (sin brotes ni progresión sostenida de la discapacidad confirmada a los tres meses) en ambos estudios fue también equiparable (el 75 y el 76%, respectivamente) [13]. Después de un año, el porcentaje de pacientes sin actividad radiológica fue del 46% en el estudio actual y del 63% en el estudio AFFIRM, lo que explica la distinta proporción de pacientes que no presentaron actividad clínica ni radiológica en este mismo período (el 33 y el 47%, respectivamente) [13]. Esta diferencia se produjo debido al mayor número de pacientes con lesiones nuevas en secuencias T₂ en nuestra cohorte (Fig. 2b), lo que podría deberse en parte a la mayor actividad de la enfermedad en el período pretratamiento (Tabla IV). A pesar de estas diferencias, los resultados obtenidos sugieren que una proporción significativa de pacientes con EM con respuesta subóptima a otros fármacos alcanza la remisión completa de la enfermedad durante el primer año de tratamiento con natalizumab.

Los resultados de efectividad obtenidos también son consistentes con los de otros estudios observacionales postautorización llevados a cabo en varios centros europeos [14-19]. En conjunto, éstos indican que natalizumab se utiliza como terapia de segunda línea en el 88-94% de los pacientes, y que, después de 11 a 19 meses de tratamiento, el 60-80% de los pacientes se halla libre de brotes y el 90-93% no ha presentado progresión sostenida de la discapacidad.

La principal limitación de este estudio es la ausencia de un grupo control, lo que impide descartar que la reducción observada en los parámetros de actividad pueda deberse a la propia evolución natural de la enfermedad o a un fenómeno de regresión a la media. La magnitud del cambio y las tendencias registradas, así como la similitud de los datos con respecto a otros estudios, sugieren un efecto favorable del medicamento en los pacientes evaluados. Sin embargo, el tamaño y el tiempo de seguimiento de la muestra analizada impiden realizar conclusiones definitivas sobre este aspecto. La documentación de la evolución de cada paciente se llevó a cabo de un modo prospectivo, lo que incrementa la cali-

dad general de los datos obtenidos a pesar del diseño retrospectivo del estudio. Se trató de minimizar un posible sesgo de selección incluyendo a todos los pacientes que consecutivamente iniciaron tratamiento con natalizumab en nuestro centro desde su autorización. El subgrupo de pacientes incluidos en el análisis de la actividad de la enfermedad a los 12 meses fue representativo de toda la muestra estudiada (Tabla I).

El tamaño de la cohorte estudiada, el tiempo de seguimiento y la ausencia de un grupo control tampoco permiten establecer conclusiones sólidas sobre la tolerabilidad y seguridad de natalizumab. No obstante, el tratamiento con natalizumab fue, en general, bien tolerado, y el perfil de seguridad fue similar al observado en otros estudios. En línea con la experiencia previa [1,6], el 4,4% de los pacientes presentó reacciones de hipersensibilidad inmediata. Éstas sucedieron entre la segunda y cuarta infusión, en un caso tras reiniciar el tratamiento después de una interrupción prolongada. Dos pacientes presentaron reacciones de hipersensibilidad diferida, caracterizadas principalmente por cefalea, artralgias y mialgias. Este tipo de reacciones se han descrito en la experiencia postautorización, y se postula un mecanismo de hipersensibilidad tipo III [20-22]. Otros dos pacientes presentaron artralgias generalizadas, que podrían constituir formas limitadas de reacciones de hipersensibilidad diferida.

En general, las infecciones observadas fueron moderadas y se resolvieron con tratamiento médico y sin complicaciones. En algunos pacientes se retrasó temporalmente la administración de la siguiente dosis de natalizumab hasta la resolución del proceso. El 2,7% de los pacientes presentó infecciones que requirieron ingreso hospitalario, incluyendo dos casos de neumonía y uno de orquiepididimitis. No se observó ningún caso de leucoencefalopatía multifocal progresiva.

En conclusión, y a pesar de las limitaciones metodológicas, este estudio sugiere que la administración de natalizumab a pacientes con formas recurrentes de EM con respuesta inadecuada a otros tratamientos inmunomoduladores es efectiva en la reducción de la actividad clínica y radiológica de la enfermedad, con un grado de beneficio terapéutico similar al observado en los ensayos clínicos aleatorizados y con una relación beneficio-riesgo favorable. Esta hipótesis debería ser confirmada en ensayos clínicos controlados diseñados específicamente para evaluar la eficacia de natalizumab como terapia de segunda línea y en formas agresivas de la enfermedad.

Bibliografía

- Horga A, Horga de la Parte JF. Natalizumab en el tratamiento de la esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2007; 45: 293-303.
- Tubridy N, Behan PO, Capildeo R, Chaudhuri A, Forbes R, Hawkins CP, et al. The effect of anti-alpha4 integrin antibody on brain lesion activity in MS. The UK Antegren Study Group. *Neurology* 1999; 53: 466-72.
- Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, Blumhardt LD, Rice GP, Libonati MA, et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2003; 348: 15-23.
- O'Connor PW, Goodman A, Willmer-Hulme AJ, Libonati MA, Metz L, Murray RS, et al. Randomized multicenter trial of natalizumab in acute MS relapses: clinical and MRI effects. *Neurology* 2004; 62: 2038-43.
- Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 911-23.
- Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899-910.
- Goodman AD, Rossman H, Bar-Or A, Miller A, Miller DH, Schmierer K, et al. GLANCE: results of a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 2009; 72: 806-12.
- Río-Izquierdo J, Montalban X. Natalizumab en esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2009; 49: 265-9.
- Food and Drug Administration. Drug safety communication. Risk of progressive multifocal leukoencephalopathy with the use of Tysabri. URL: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm199872.htm>. [01.12.2010].
- EMA. EPARs for authorised medicinal products for human use: Tysabri. URL: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf. [01.12.2010].
- Kappos L, Bates D, Hartung HP, Havrdova E, Miller D, Polman CH, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol* 2007; 6: 431-41.
- Rovira A, Tintoré M, Álvarez-Cermeño JC, Izquierdo G, Prieto JM. Recomendaciones para la utilización e interpretación de los estudios de resonancia magnética en la esclerosis múltiple. *Neurología* 2010; 25: 248-65.
- Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, Stefoski D, Bates D, Polman CH, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 254-60.
- Oturai A, Koch-Henriksen N, Petersen T, Jensen P, Sellebjerg F, Sorensen P. Efficacy of natalizumab in multiple sclerosis patients with high disease activity: a Danish nationwide study. *Eur J Neurol* 2009; 16: 420-3.
- Outterryck O, Ongagna J, Zéphir H, Fleury MC, Lacour A, Blanc F, et al. Demographic and clinic characteristics of French patients treated with natalizumab in clinical practice. *J Neurol* 2010; 257: 207-11.
- Putzki N, Yaldizli O, Mäurer M, Cursiefen S, Kuckert S, Klawe C, et al. Efficacy of natalizumab in second line therapy of relapsing-remitting multiple sclerosis: results from a multi-center study in German speaking countries. *Eur J Neurol* 2010; 17: 31-7.
- Putzki N, Yaldizli O, Bühler R, Schwegler G, Curtius D, Tettenborn B. Natalizumab reduces clinical and MRI activity in multiple sclerosis patients with high disease activity: results from a multicenter study in Switzerland. *Eur Neurol* 2010; 63: 101-6.
- Horga A, Tintoré M. Natalizumab para la esclerosis múltiple remitente-recurrente. *Neurología* 2010; Dec 28. [Epub ahead of print].
- Oreja-Guevara C, Martín-Barriga ML, Gabaldón-Torres L, Lubrini G, Díez-Tejedor E. Mejoría en la discapacidad física

- en pacientes con EMRR tratados con natalizumab [abstract]. *Rev Neurol* 2010; 50: 497-8.
20. Krumbholz M, Pellkofer H, Gold R, Hoffmann LA, Hohlfeld R, Kumpfel T. Delayed allergic reaction to natalizumab associated with early formation of neutralizing antibodies. *Arch Neurol* 2007; 64: 1331-3.
 21. Hellwig K, Schimrigk S, Fischer M, Haghikia A, Müller T, Chan A, et al. Allergic and nonallergic delayed infusion reactions during natalizumab therapy. *Arch Neurol* 2008; 65: 656-8.
 22. Leussink VI, Lehmann HC, Hartung HP, Gold R, Kieseier BC. Type III systemic allergic reaction to natalizumab. *Arch Neurol* 2008; 65: 851-2.

An observational study of the effectiveness and safety of natalizumab in the treatment of multiple sclerosis

Aim. To analyse the safety and effectiveness of natalizumab in the treatment of multiple sclerosis in a real clinical practice setting and according to the approved indications.

Patients and methods. All patients with multiple sclerosis treated with natalizumab in our centre were evaluated. The clinical and radiological disease activity during the first year of treatment was analyzed in patients who received at least 12 doses of the drug. The data regarding moderate and severe adverse events in the entire study sample was also evaluated.

Results. A total of 112 patients were included in the study, of which 110 had been previously treated with other drugs and 76 had received at least 12 doses of natalizumab. In this group, the annualized relapse rate was reduced by 89% compared to the preceding year and 80% of patients were free from relapses after one year of treatment. Nine percent of patients exhibited 3-month confirmed disability progression. At month 12, the mean number of gadolinium-enhancing lesions on brain MRI was decreased by 99% compared to the pre-treatment MRI. During the first year of treatment, 76% of patients remained free from clinical activity and 33% remained free from both clinical and radiological disease activity. Twenty-nine percent of patients had at least one moderate or severe adverse event, which led to treatment discontinuation in 6%. Four percent of patients experienced immediate hypersensitivity reactions.

Conclusion. This study suggests that natalizumab is effective in reducing disease activity in patients with relapsing multiple sclerosis and inadequate response to other therapies, with a favorable risk-benefit ratio.

Key words. Immunomodulatory treatment. Magnetic resonance imaging. Monoclonal antibody. Multiple sclerosis. Natalizumab. Observational study.