



**Câmara Técnica de Medicina Baseada em
Evidências**

Avaliação de Tecnologias em Saúde

**Sumário das Evidências e Recomendações para
uso de Natalizumab em Pacientes com
Esclerose Múltipla**

Porto Alegre, Junho de 2010.

Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências

Revisão da Literatura e Proposição da Recomendação

Dr. Jonathas Stiff (jstiff@gmail.com),

Dr. Fernando H. Wolff, Dra. Michelle Lavinsky e Dra. Mariana Vargas Furtado

Consultores Metodológicos

Dr. Luis Eduardo Rohde

Dra. Carísi Anne Polanczyk

Médico Consultor Especialista: Alessandro Filkenstein

Coordenador

Dr. Alexandre Pagnoncelli (pagnon@terra.com.br)

Cronograma de Elaboração da Avaliação

Abril-10

Reunião do Colégio de Auditores: escolha do tópico para avaliação e perguntas a serem respondidas.

Abril-10

Início dos trabalhos de busca e avaliação da literatura.

Análise dos trabalhos encontrados e elaboração do plano inicial de trabalho.

Reunião da Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências para análise da literatura e criação da versão inicial da avaliação.

Elaboração do protocolo inicial da Avaliação.

Mai-10

Reunião da Câmara Técnica com Médico Especialista e Auditor para apresentação dos resultados e discussão.

Junho-10

Revisão do formato final da avaliação: Câmara Técnica, Médico Especialista e Auditor.

Encaminhamento da versão inicial das Recomendações para os Médicos Auditores e Cooperados.

Apresentação do protocolo na reunião do Colégio de Auditores.

Encaminhamento e disponibilização da versão final para os Médicos Auditores e Médicos Cooperados

MÉTODO DE REVISÃO DA LITERATURA

Estratégia de busca da literatura e resultados

1. Busca de avaliações e recomendações referentes ao uso do Natalizumab em pacientes com Esclerose Múltipla elaboradas por entidades internacionais reconhecidas em avaliação de tecnologias em saúde:
 - National Institute for Clinical Excellence (NICE)
 - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)
 - National Guideline Clearinghouse (NGC)
2. Busca de revisões sistemáticas e metanálises (PUBMED, Cochrane e Sumsearch).
3. Busca de ensaios clínicos randomizados que não estejam contemplados nas avaliações ou metanálises identificadas anteriormente (PUBMED e Cochrane). Havendo metanálises e ensaios clínicos, apenas estes serão contemplados.
4. Na ausência de ensaios clínicos randomizados, busca e avaliação da melhor evidência disponível: estudos não-randomizados ou não-controlados (PUBMED).
5. Identificação e avaliação de protocolos já realizados por comissões nacionais e dentro das UNIMEDs de cada cidade ou região.

Descreve-se sumariamente a situação clínica e a questão a ser respondida, discutem-se os principais achados dos estudos mais relevantes e com base nestes achados seguem-se as recomendações específicas.

Para cada recomendação, será descrito o nível de evidência que suporta a recomendação.

Níveis de Evidência:

- | | |
|---|--|
| A | Resultados derivados de múltiplos ensaios clínicos randomizados ou de metanálises ou revisões sistemáticas. |
| B | Resultados derivados de um único ensaio clínico randomizado, pequenos ensaios clínicos de qualidade científica limitada, ou de estudos controlados não-randomizados. |
| C | Recomendações baseadas em séries de casos ou diretrizes baseadas na opinião de especialistas. |

1.INTRODUÇÃO

Esclerose múltipla é uma doença inflamatória adquirida desmielinizante do sistema nervosa central, potencialmente debilitante, com início dos sintomas aos 30 anos. A apresentação clínica é muito heterogênea, em 85% dos casos tem um curso benigno com sintomas neurológico reversíveis, no padrão de doença esclerose múltipla remitente-recorrente (EM-RR). Em 75% desses casos, a doença evolui ao longo do tempo para esclerose secundária progressiva. Menos de 5% dos pacientes tem incapacidade muito grave (esclerose múltipla fulminante) dentro de 5 anos do início dos sintomas e 10 a 20% permanece sem seqüelas sem tratamento (esclerose múltipla benigna) por 20 anos. O diagnóstico requer um segundo episódio desmielinizante, o aparecimento de lesões focais típicas em métodos e imagem ou evidencia inequívoca de episódios prévios. As lesões desmielinizantes da esclerose múltipla contêm infiltrados de leucócitos mononucleares que estão intimamente envolvidos na lesão tecidual.

O Natalizumab é um anticorpo monoclonal humanizado contra a molécula integrina alfa-4 encontrada na superfície dos leucócitos. Este anticorpo bloqueia a passagem dos leucócitos para a barreira hematoencefálica, reduz a inflamação e os danos no sistema nervoso central (SNC), mas está associado a maior risco de infecção cerebral grave. A formação de lesões inflamatórias em pacientes com esclerose múltipla (EM) ocorre pelo envolvimento de linfócitos e monócitos que ganham acesso ao parênquima cerebral através da barreira hematoencefálica ao aderirem as células do endotélio vascular ^{1,2}. A alfa-4 integrina é expressa na superfície dos linfócitos e monócitos e pode ter um papel crítico na adesão destas células ao endotélio vascular. O tratamento com antagonistas da alfa-4 integrina em modelos de roedores com EM mostrou uma redução nos sinais de atividade e inflamação da doença ³. Dados da literatura mostram uma diminuição na capacidade migratória das células imunes e uma redução sustentada na contagem de linfócitos do líquido dos pacientes com EM que fizeram uso de natalizumab^{5,6}.

2. OBJETIVO

O objetivo desta recomendação é revisar as evidências clínicas do uso de Natalizumab em pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente (EM-RR) e o perfil de segurança (efeitos adversos) desta droga.

3. RESULTADOS

Avaliações de tecnologias em saúde e recomendações nacionais e internacionais

- NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence - Inglaterra): 1
- CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health): 0
- OHTAC (Ontario Health Technology Advisory Committee): 0
- HTA (The National Coordinating Center for Health Technology Assessment – Inglaterra): 1 – Single appraisal (STA)
- NGC (Dept of Health - Estados Unidos): 0
- Diretrizes internacionais: 1
- Revisões Sistemáticas ou Metanálises: 0
- Ensaios clínicos randomizados: 3
- Estudos Retrospectivos: 2

O primeiro ensaio clínico randomizado controlado por placebo foi publicado em 2003. Neste estudo, 213 pacientes com EM realizaram uso de natalizumab ou placebo por 6 meses. O grupo do tratamento ativo teve diminuição significativa de novas lesões no SNC (sistema nervoso central) avaliadas pela ressonância magnética (RNM) e significativamente menos recaídas em comparação com o placebo⁷.

Após a publicação deste estudo, uma ensaio clínico maior, *AFFIRM trial*⁸ avaliou a efetividade do natalizumab em 942 pacientes com esclerose múltipla surto-remissão (EMSR), numa randomização 2:1, onde 627 pacientes receberam natalizumab 300 mg I.V a cada 4 semanas e 315 receberam placebo, com infusão intravenosa a cada 4 semanas por aproximadamente 2 anos. O desfecho primário avaliado foi taxa de recidiva (surto) anual e redução na progressão da incapacidade causada pela doença. Os pacientes tratados com natalizumab tiveram redução estatisticamente significativa de 68% nas taxas de recidivas anuais quando comparados com placebo (0,26 versus 0,81; $P < 0,001$) e esta diferença foi mantida até os 2 anos de tratamento; também houve redução de 42% na probabilidade cumulativa de progressão da incapacidade ao longo de 2 anos (17 versus 29% ; $p < 0,001$)⁸. Desfechos secundários, como 83% menos novas lesões ou aumento das lesões antigas vistas em T2 na RNM e 92% a menos lesões contrastadas por gadolínio foram observados quando comparado com placebo. Neste estudo, 27

reações de hipersensibilidade ocorreram no grupo do natalizumab e nenhuma reação ocorreu no subgrupo que recebeu placebo. Estas reações de hipersensibilidade foram associadas ao desenvolvimento de anticorpos e perda de eficácia da medicação.

Outro estudo, o *SENTINEL Trial*⁹, randomizou 1171 pacientes (grupo natalizumab $n = 589$ e no grupo placebo $n = 582$ pacientes). Estes pacientes tinham diagnóstico de Esclerose Múltipla surto-remissão tratados inicialmente com *interferon beta 1a*. Os pacientes que permaneciam com sinais de doença ativa mesmo em uso desta medicação, foram incluídos neste estudo com interferon e natalizumab ou interferon 1a e placebo. O estudo foi interrompido 1 mês antes da previsão do término porque dois pacientes desenvolveram leucoencefalopatia progressiva multifocal (LPM) (reativação de infecção pelo vírus JC). Houve redução estatisticamente significativa (54%) na taxa anual de recaída comparado com placebo (0,38 versus 0,82) e uma redução de 24% (23 versus 29) na probabilidade cumulativa de progressão da incapacidade ao longo de dois anos de seguimento. Houve também 83% a menos novas lesões ou aumento das lesões antigas vistas em T2 na RNM e 89% a menos de lesões contrastadas por gadolínio quando comparado com placebo. Reações de hipersensibilidade ocorreram em 11 pacientes (9 grupo interferon + natalizumab e 2 reações grupo interferon e placebo). Como já mencionado acima, pacientes desenvolveram leucoencefalopatia progressiva multifocal no grupo que fez uso terapia combinada sendo que um paciente evoluiu para óbito.

Ambos os estudos AFFIRM e SENTINEL formam a base para a confirmação de que o Natalizumab possui eficácia clínica, tendo em vista ser o primeiro fármaco atingindo níveis tão elevados de redução de EDSS e de surtos (ambos são desfechos primários e clinicamente relevantes). Além disto, tais estudos também aferiram qualidade de vida e demonstraram significativa melhora nos escores. Com relação à redução das lesões na RM, a taxa de redução de mais de 80% demonstra uma grande e significativa resposta, não-usual nos tratamentos até então existentes. Tendo em vista a carência de novas terapias eficazes para Esclerose Múltipla remitente-recorrente nos últimos 12 anos, este fármaco surge como opção terapêutica. Há algumas críticas relacionadas à metodologia, no sentido de que o fármaco não foi testado isoladamente contra algum dos imunomoduladores (interferons ou acetato de glatiramer) para responder algumas questões relativas a este fato, e também pelo risco de Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva. Contudo, o mesmo vem sendo usado em

vários países, e teve no Brasil sua aprovação assinada pela ANVISA, bem como sua incorporação à Lista dos Medicamentos Excepcionais do Ministério da Saúde recentemente, publicado no Diário Oficial em abril deste ano. Na sua bula, constam as recomendações para uso nos casos de falha terapêutica aos imunomoduladores ou doença muito ativa desde o início (a presença de 2 ou mais surtos nos últimos 12 meses do indivíduo, remissão parcial dos sintomas, aumento de 1 ponto no EDSS e mais de 1 lesão gadolínio-positiva na RM).

Em 2008, um Guideline da Academia Americana de Neurologia¹¹ avaliou o uso de Natalizumab na Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente (EM-RR). Os autores categorizaram como evidência nível **A**, a ação do fármaco em reduzir a atividade da doença e a gravidade da incapacidade gerada pela EMSR. Os autores também categorizaram com evidência nível **A** o risco aumentado para LMP em pacientes que fizeram uso de natalizumab em combinação com outro agente e enfatizaram que terapia combinada não deve ser utilizada. A chance de desenvolver LMP com natalizumab usado como monoterapia foi categorizada como nível de evidência **C**. Pelo risco de LMP, este guideline recomenda que natalizumab deva ser reservado para pacientes com EMSR que foram refratários ou resistentes ao uso de beta interferons ou acetato de glatiramer ou para os pacientes que não tolerarem estas medicações. Contudo consta na bula do Natalizumab no Brasil a indicação para o tratamento de doença muito ativa desde o início.

A Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) é causada pela reativação da infecção pelo vírus JC ; doença que pode causar danos neurológicos irreversíveis e até mesmo ser fatal. Em 2006 *Yousry TA e col*¹² publicaram uma revisão de 3000 pacientes que receberam natalizumab enquanto participaram de estudos clínicos. A estimativa de risco para desenvolver LMP foi de aproximadamente 1 em cada 1000 pacientes (0,1%). O FDA publicou em fevereiro de 2010¹³ 31 novos casos de LMP associados ao uso de natalizumab como monoterapia para EM. Outros dois estudos publicados no NEJM^{14,15} em 2009 também relataram casos de pacientes que vinham em uso de natalizumab monoterapia e tiveram diagnóstico de LMP. Estes dados revelam que o uso de natalizumab, mesmo em monoterapia, apresenta um risco elevado de LMP. Até 2010, a taxa cumulativa de LMP nos pacientes que receberam pelo menos 24 infusões de natalizumab foi de 1,3 por 1000 pacientes-ano¹⁶.

5. SUMÁRIO DAS EVIDÊNCIAS, INTERPRETAÇÃO E RECOMENDAÇÕES

- Natalizumab como monoterapia ou em combinação com interferon foi associado com uma redução de 54 a 68% na taxa de recidiva anual de surtos de EM e de incapacidade neurológica, além de melhora da qualidade de vida ^{8,9}.
- Outros fármacos usadas para resgatar o paciente com esclerose múltipla remitente-recorrente (EM-RR), como interferon beta ou a acetato de glatiramer, mostram uma redução na taxa de recidiva anual em torno de 33% ¹⁰, porém com forte redução de efeito a partir do segundo ano de tratamento, pelos estudos da década de 90.
- Não há ensaios clínicos randomizados comparando diretamente natalizumab com outros agentes modificadores da doença⁴. Não se sabe a eficácia relative do natalizuma em comparação com outros fármacos modificadores da doença.
- O natalizumab não foi testado no tratamento da esclerose múltipla secundária.
- Diretriz publicada em 2008 pela Academia Americana de Neurologia¹¹ recomenda que natalizumab seja reservado para o tratamento de pacientes com EM-RR que falharam com uso inicial de outras terapias (doença em atividade ou intolerância à medicação) ou que tenham um curso inicial da doença muito agressivo. Esta diretriz ¹¹ recomenda que natalizumab não seja usado em combinação com beta interferons pelo risco aumentado de LMP.
- Dados recentes (2010) publicados pelo FDA revelaram que mesmo os pacientes que fazem uso de natalizumab como monoterapia, têm risco aumentado de LMP.

6. SÍNTESE DAS RECOMENDAÇÕES

- 1. O uso de Natalizumab esta restrito para pacientes com diagnóstico de Esclerose Múltipla subtipo classificado como Remitente-Recorrente (EM-RR) que não responderam ou não toleraram às drogas imunomoduladores de escolha (beta interferons ou acetato de glatiramer) ou doença muito ativa desde o início.**

(Recomendação de Grau A)

2. O uso prolongado de Natalizumab, ou associado com terapia imunossupressora, está associado a Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva.

(Evidência de Grau B)

47.BIBLIOGRAFIA

1.Rice, GP, Hartung, HP, Calabresi, PA. Anti-alpha4 integrin therapy for multiple sclerosis: mechanisms and rationale. Neurology 2005; 64:1336.

2.Hynes, RO. Integrins: A family of cell surface receptors. Cell 1987; 48:549.

3.Yednock, TA, Cannon, C, Fritz, LC, et al. Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis by antibodies against alpha 4 beta 1 integrin. Nature 1992; 356:63.

4. Olek J M. Natalizumab for relapsing-remitting multiple sclerosis in adults.Uptodate 2010 versão 18.1 (www.uptodate.com) .

5. Stuve, O, Marra, CM, Jerome, KR, et al. Immune surveillance in multiple sclerosis patients treated with natalizumab. Ann Neurol 2006; 59:743.

6. Niino, M, Bodner, C, Simard, ML, et al. Natalizumab effects on immune cell responses in multiple sclerosis. Ann Neurol 2006; 59:748.

7. Miller, DH, Khan, OA, Sheremata, WA, et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2003; 348:15.

8. 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. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006 Mar 2;354(9):899-910.

9. 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. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006 Mar 2;354(9):911-23.

10. Ropper, AH. Selective treatment of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354:965.

11. Goodin, DS, Cohen, BA, O'Connor, P, et al. Assessment: the use of natalizumab (Tysabri) for the treatment of multiple sclerosis (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2008; 71:766.

12. Yousry, TA, Major, EO, Ryschkewitsch, C, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2006; 354:924.

13. FDA Drug Safety Communication: Risk of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) with the use of Tysabri (natalizumab). www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm199872.htm. (Accessed February 9, 2010).

14. Wenning, W, Haghikia, A, Laubenberger, J, et al. Treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy associated with natalizumab. *N Engl J Med* 2009; 361:1075.

15. Linda, H, von Heijne, A, Major, EO, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab monotherapy. *N Engl J Med* 2009; 361:1081.

16. Winstein, K. Medicine's dangerous guessing game. *The Wall Street Journal*. September 9, 2009.

17. The effectiveness and cost-effectiveness of Natalizumab for multiple sclerosis: an evidence review of the submission from biogen. HTA from Peninsula Technology Assessment Group (PenTAG). 6 February 2007.

18. NICE technology appraisal guidance 127 Natalizumab for the treatment of adults with highly active relapsing–remitting multiple sclerosis. Issue date: August 2007.