

Estudio retrospectivo de la eficacia y seguridad del natalizumab en el tratamiento de la esclerosis múltiple en Portugal

Lívia Sousa, João de Sá, Maria José Sá, João José Cerqueira y Ana Martins-Silva; en nombre del Portugal Experience with Natalizumab Study Group (SNAPSHOT)

Introducción. Los estudios han demostrado que el natalizumab constituye un tratamiento eficaz contra la esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR). Hasta la fecha, no había datos de pacientes portugueses.

Objetivo. Determinar la eficacia y la seguridad del natalizumab en pacientes con EMRR atendidos en la práctica clínica ordinaria en Portugal.

Pacientes y métodos. Los datos clínicos de adultos con EMRR tratados con natalizumab en centros especializados de neurología en Portugal se introdujeron de forma retrospectiva en una base de datos para llevar a cabo un análisis entre octubre de 2010 y febrero de 2012. Se analizó el cambio en la tasa anualizada de brotes (TAB), en las puntuaciones de la escala ampliada de discapacidad (EDSS) y en el estado de discapacidad.

Resultados. Se admitió un total de 383 pacientes atendidos en 20 centros. Antes de iniciar el tratamiento con natalizumab, la mediana inicial de la EDSS era de 4,0 y la TAB media, de 1,64. La mayor parte de los pacientes ya había recibido tratamiento contra la esclerosis múltiple (93,0%). La duración media del tratamiento con natalizumab era de 12 meses. El tratamiento propició reducciones significativas ($p < 0,001$) de los valores iniciales de la TAB media y de las puntuaciones EDSS en los tratados con el anticuerpo durante ≥ 12 meses ($n = 288$) y durante ≥ 24 meses ($n = 160$). El natalizumab resultó más eficaz en los pacientes que presentaban un menor grado de discapacidad (EDSS $< 3,0$) y en los que no habían recibido ningún tratamiento modificador de la enfermedad. Se notificaron dos casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva. No hubo efectos adversos inesperados.

Conclusión. El natalizumab presenta una tolerabilidad satisfactoria y se muestra eficaz en la reducción de las recidivas y la estabilización de la EMRR en el marco de la práctica clínica ordinaria en Portugal. Conserva su eficacia con el tratamiento continuado y podría ser eficaz especialmente en los pacientes con menos discapacidad y en aquellos que no han recibido ningún tratamiento modificador de la enfermedad hasta el momento.

Palabras clave. Enfermedades autoinmunitarias desmielinizantes. Esclerosis múltiple. Estudio retrospectivo. Leucoencefalopatía multifocal progresiva. Natalizumab. Tasa de brotes.

Introducción

El natalizumab es un antagonista de la α_4 -integrina y es el primer miembro de una nueva clase de inhibidores selectivos de moléculas de adhesión que ha sido autorizado para el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR). En Europa, está indicado para el tratamiento de los pacientes que han fracasado con el tratamiento de primera línea –interferón (IFN) β y acetato de glatiramer– o que presentan una forma agresiva de la enfermedad [1].

Diversos ensayos aleatorizados y controlados han demostrado su eficacia en la reducción de la tasa anualizada de brotes (TAB) y en la limitación de la progresión de la enfermedad [2-4]. Por ejemplo, en el estudio AFFIRM (*Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis*) llevado a cabo por Polman et al [4], el natalizumab redujo

de forma significativa la recidiva clínica un 68% a un año en adultos con EMRR. El riesgo de progresión de la discapacidad también se redujo significativamente a lo largo de dos años respecto al placebo.

Los estudios en condiciones reales llevados a cabo con el natalizumab en Europa han demostrado su eficacia y su seguridad en la práctica clínica cotidiana [5-17]. En la mayoría de dichos estudios el tratamiento con natalizumab apareció asociado en general con una baja TAB y con la estabilización de las puntuaciones de la escala ampliada de discapacidad (EDSS), lo que indica la parada de la progresión de la discapacidad. Los datos preliminares del estudio internacional de diseño abierto y observacional *Tysabri Observational Program* (TOP) confirman el efecto positivo del natalizumab sobre los brotes y la estabilización de la enfermedad, con un perfil de seguridad que concuerda con lo conocido

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; Hospitais da Universidade de Coimbra; Coimbra (L. Sousa). Centro Hospitalar Lisboa Norte; Hospital Santa Maria; Lisboa (J. de Sá). Centro Hospitalar São João; Oporto (M.J. Sá). Hospital de Braga; Braga (J.J. Cerqueira). Centro Hospitalar do Porto; Hospital de Santo António; Oporto, Portugal (A. Martins-Silva).

Grupo SNAPSHOT:

M.J. Sá, P. Abreu, T. Mendonça (Hospital São João, Centro Hospitalar de São João); J. Cerqueira (Hospital de São Marcos); A. Silva (Unidade Hospitalar de Guimarães, Centro Hospitalar do Alto Ave); J. Gabriel (Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro); L. Sousa, J. Sargento, S. Batista (Hospitais da Universidade de Coimbra); A. Martins-Silva, E. Santos (Hospital Geral de Santo António, Centro Hospitalar do Porto); G. Sousa (Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia); J. Rente (Hospital Infante D. Pedro); J. Crilo, F. Palavra, C. Cecília (Centro Hospitalar de Coimbra); P. Mateus, A. Paris, A. Dionísio (Hospital de Santo André); F. Martins (Centro Hospitalar das Caldas da Rainha); J. de Sá (Hospital Santa Maria, Centro Hospitalar de Lisboa Norte); J. Guerra (Hospital José Joaquim Fernandes); R. Pedrosa, A. Sena (Hospital Capuchos, Centro Hospitalar de Lisboa Central); M. Veloso (Hospital de Egas Moniz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental); A. Leitão (Hospital do Espírito Santo); M. Crespo (Hospital dos SAMS); V. Salgado (Hospital Fernando da Fonseca); A. Valença (Hospital da Força Aérea, Lumiar); A. Morgânho (Serviços de Saúde da RAM).

Correspondencia:

Dra. Lívia Sousa. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Hospitais da Universidade de Coimbra. Praceta Prof. Mota Pinto. 3000-075 Coimbra (Portugal).

E-mail:

liviadiogosousa@gmail.com

Conflictos de interés:

L.S. ha percibido honorarios de Novartis Pharma, Biogen Idec,

Merck Serono, Sanofi-Aventis, Allergan, Bayer Schering y Teva por la participación en comités asesores o actividades docentes.

J.d.S. ha recibido honorarios de asesoría por participar en comités asesores promocionados por Biogen Idec, Ipsen Pharma, Novartis Pharma, así como honorarios en calidad de ponente en simposios de Teva, Novartis y Biogen Idec.

M.J.S. ha recibido apoyo a la investigación de Bayer Schering, Bial, Biogen Idec, Fundação Schering Lusitana, Merck Serono, Sanofi-Aventis, Schering-Plough y Octapharma; honorarios como ponente de Bayer Schering, Biogen Idec, Merck Serono, Novartis y Sanofi-Aventis, así como honorarios en calidad de asesor como miembro de comités asesores científicos de Bayer Schering, Biogen Idec, CSL Behring, Merck Serono y Novartis.

J.J.C. ha recibido apoyo a la investigación de la Fundação Bial y Biogen Idec así como honorarios de Bayer Schering, Biogen Idec y Novartis en calidad de docente o por la participación como asesor en comités asesores. A.M.S. ha recibido apoyo a la investigación de Bayer Schering, Biogen Idec, Merck Serono y Octapharma; honorarios como ponente de Biogen Idec, Merck Serono, Novartis, Sanofi-Aventis y Pfizer, así como honorarios en calidad de asesor como miembro de comités asesores científicos de Biogen Idec y Novartis.

Financiación:
Biogen Idec.

Agradecimientos:
T. Harrison (inScience Communications, Springer Healthcare), por el apoyo brindado en la redacción.

Aceptado tras revisión externa:
30.05.14.

Cómo citar este artículo:
Sousa L, De Sá J, Sá MJ, Cerqueira JJ, Martins-Silva A; en nombre del Portugal Experience with Natalizumab Study Group (SNAPSHOT). Estudio retrospectivo de la eficacia y seguridad del natalizumab en el tratamiento de la esclerosis múltiple en Portugal. *Rev Neurol* 2014; 59: 399-406.

English version available at www.neurologia.com

© 2014 Revista de Neurología

sobre el anticuerpo [18]. El análisis provisional de los 4.434 pacientes que participan en TOP indica una notable reducción de la TAB respecto al momento inicial con independencia de los antecedentes terapéuticos, así como la estabilización de las puntuaciones EDSS durante el tratamiento a largo plazo (hasta cuatro años) [18].

El natalizumab está disponible en Portugal desde junio de 2007 pero hasta el momento ningún estudio había investigado la eficacia y la seguridad en pacientes portugueses. La finalidad de este estudio multicéntrico retrospectivo fue analizar esos parámetros en la práctica médica ordinaria en Portugal y compararla con las características de los pacientes y de la enfermedad de un estudio similar llevado a cabo en España [6].

Pacientes y métodos

Se invitó a participar en el estudio a 28 servicios y unidades de neurología de todo Portugal. La elegibilidad de los pacientes fue evaluada por los neurólogos del estudio y los datos de los pacientes se recabaron una sola vez a lo largo de un período de dos meses una vez recibida la autorización del comité de ética de cada hospital. La recogida de datos dio comienzo en octubre de 2010 y concluyó en febrero de 2012. Se admitieron pacientes mayores de 18 años que hubieran recibido como mínimo una dosis de natalizumab y otorgado su consentimiento informado. El estudio fue aprobado por la agencia de protección de datos portuguesa.

Los neurólogos cumplimentaron un formulario electrónico en red de cada paciente con los datos retrospectivos obtenidos de su historia clínica. Los datos recabados fueron: datos demográficos (sexo, edad), antecedentes de la EM (fecha de inicio de los síntomas, fecha del diagnóstico, número de brotes durante los 12 meses previos al inicio del tratamiento con natalizumab), TAB, puntuación EDSS al iniciar el natalizumab (puntuación inicial), tratamientos previos contra la EM (tratamientos modificadores de la enfermedad –TMD–, con la fecha de inicio y de suspensión de cada uno), uso de natalizumab (fecha de inicio y motivo y, si procedía, fecha de suspensión y motivo), datos clínicos tras el inicio del tratamiento con natalizumab (número de brotes durante el mismo –para calcular la TAB– y última puntuación EDSS registrada durante el tratamiento). Durante el curso del tratamiento con natalizumab, también se obtuvieron los datos de seguridad: efectos adversos, reacciones de hipersensibilidad/infusión y anticuerpos neutralizantes.

Criterios de valoración del estudio

Los criterios de valoración del estudio incluyeron la proporción de pacientes con al menos una recidiva antes y después de comenzar el tratamiento con natalizumab y el cambio del estado de discapacidad (mejora, estabilización o empeoramiento) durante el curso del tratamiento según el cambio de la puntuación EDSS respecto al valor inicial. El cambio de la discapacidad se definió de acuerdo con los criterios de Fernández et al [6] que definen la mejora como todo descenso ≥ 1 punto, la estabilización como todo cambio < 1 punto y el agravamiento como un incremento ≥ 1 punto. Asimismo, se analizó la eficacia en subgrupos de pacientes definidos por la duración del tratamiento con natalizumab (≥ 12 meses frente a ≥ 24 meses, así como ≤ 12 meses frente a 13-23 meses y frente a ≥ 24 meses) con criterios de valoración escogidos comparando la situación antes y después del tratamiento en cuestión. También se hicieron comparaciones de la reducción de la TAB media según la puntuación inicial EDSS (EDSS $< 3,0$ frente a EDSS $\geq 3,0$) y según los antecedentes terapéuticos iniciales (ningún TMD previo frente a ≥ 1 TMD).

Análisis estadístico

Los datos de los pacientes se analizaron con estadísticas descriptivas. Las comparaciones de las variables numéricas se llevaron a cabo con pruebas no paramétricas (Mann-Whitney y Kruskal-Wallis). Las comparaciones entre antes y después de iniciar el tratamiento se realizaron siempre con la prueba no paramétrica para muestras apareadas más adecuada (McNemar o Wilcoxon). La prueba de Kolmogorov-Smirnov se usó para comprobar la premisa de normalidad. Las variables categóricas se compararon con la prueba de la chi al cuadrado y la prueba exacta de Fisher.

La TAB antes del tratamiento consistió en el número de brotes en los 12 meses anteriores al inicio del tratamiento con natalizumab; la TAB después de comenzar el tratamiento se calculó como el número de brotes acaecidos durante el período de tratamiento con natalizumab dividido por la duración del tratamiento (calculada ésta desde la fecha de inicio del tratamiento hasta la fecha de suspensión o bien hasta la fecha del último registro). Los intervalos de confianza del 95% de la TAB (IC 95%) se calcularon con la regresión de Poisson. Los IC 95% de la puntuación EDSS y de las diferencias entre antes y después del tratamiento se calcularon con las habituales aproximaciones normales (gaussianas).

En los análisis se compararon varias subpoblaciones de pacientes: los que habían recibido natalizumab al menos durante 12 meses frente a como mínimo 24 meses (no eran mutuamente excluyentes), y aquellos que lo habían recibido menos de 12 meses frente a 13-23 meses y frente al menos 24 meses.

El nivel de significación fue $\alpha = 0,05$. Los valores p se calcularon a partir del modelo binomial negativo ajustado a la duración del tratamiento, la puntuación inicial de la escala EDSS y los antecedentes terapéuticos iniciales. El análisis estadístico se efectuó con el programa SPSS v. 20.0.

Resultados

Obtención de los datos

Veinte de los 28 centros de neurología existentes en Portugal participaron en el estudio, lo que supone el 71,4%. Se dispuso de datos de 383 pacientes, cifra que supone el 97,5% del total de pacientes que ha recibido alguna vez natalizumab en los 20 centros participantes ($n = 393$). Los datos de los 10 pacientes restantes se descartaron porque la historia clínica no contenía información completa. Las razones alegadas por los ocho centros neurológicos que no participaron en el estudio fueron: el comité ejecutivo de un hospital declinó participar porque no aprobaba ningún estudio observacional; cuatro hospitales no recabaron ningún dato de sus pacientes durante el período del estudio, y otros tres tuvieron problemas con las historias clínicas, lo que dificultaba la recuperación de datos antiguos.

Características de los pacientes y de los tratamientos previos

La mayoría de los pacientes (69,2%) eran mujeres, con una media de edad de 41 años (Tabla I) y presentaban una discapacidad relativamente grave aunque conservaban la capacidad ambulatoria cuando comenzaron el tratamiento con natalizumab (mediana de la puntuación EDSS: 4; rango: 0-8,5). Aproximadamente el 80% (301/379) de los participantes presentaba una puntuación EDSS ≥ 3 en el momento inicial, mientras que la del 24,5% (93/379) era ≥ 6 . La mayoría había sufrido como mínimo un brote en el año anterior al tratamiento con natalizumab (324/383; 84,6%) y más de la mitad había experimentado dos o más de tales episodios (216/383; 56,4%) con una TAB mediana de 2 (rango: 0-5). En el 15,4% de los pacientes que no había manifestado recidivas en los 12 meses precedentes, los motivos para recibir el

Tabla I. Datos demográficos y características de la enfermedad al inicio del estudio ($n = 383$).

Sexo	Femenino	265 (69,2%)
	Masculino	118 (30,8%)
Edad en la admisión en el estudio (años)	Media \pm desviación estándar	40,50 \pm 10,50
	Mediana	40 (rango: 18-68)
Duración de la enfermedad (años) ^a	Media	8,16 \pm 5,70
	Mediana	7,08 (IIC: 4,17-11,25)
Número de recidivas de la esclerosis múltiple en el año previo al tratamiento	0	59 (15,4%)
	1	108 (28,2%)
	≥ 2	216 (56,4%)
Tasa anualizada de brotes en el año previo al tratamiento	Media \pm desviación estándar	1,64 \pm 1,07
	Mediana	2 (rango: 0-5)
Puntuación EDSS en el año previo al tratamiento ^b	Media \pm desviación estándar	4,21 \pm 1,68
	Mediana	4 (rango: 0-8,5)
Puntuación EDSS ^b	< 3	78 (20,6%)
	≥ 3	301 (79,4%)
	< 6	286 (75,5%)
	≥ 6	93 (24,5%)
Número de tratamientos previos (mediana)		2 (IIC: 1-3)
	No ^c	27 (7,0%)
Tratamientos previos contra la esclerosis múltiple	Sí	356 (93,0%)
	Sólo IFN	155 (40,5%)
	Sólo acetato de glatiramer	21 (5,5%)
	Cambio entre acetato de glatiramer e IFN	64 (16,7%)
	Sólo inmunodepresores ^d	5 (1,3%)
	Otras combinaciones terapéuticas ^e	111 (29,0%)
		0
Número de fármacos previos ^f	1	148 (38,6%)
	2	108 (28,2%)
	3	56 (14,6%)
	4	29 (7,6%)
	5	13 (3,4%)
	6	8 (2,1%)
	7	1 (0,3%)

^a La duración de la enfermedad se definió como el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la EM y la primera infusión de natalizumab; datos ausentes de 12 pacientes ($n = 371$). ^b Datos ausentes de cuatro pacientes ($n = 379$).

^c Los pacientes sin experiencia terapéutica se definieron como aquellos que no habían recibido hasta el momento ningún tratamiento o que sólo habían recibido corticoesteroides. ^d Los inmunodepresores incluyeron mitoxantrona, azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, micofenolato, fingolimod y metotrexato. ^e Incluidos los pacientes tratados con combinaciones de IFN, acetato de glatiramer e inmunodepresores. ^f Fármacos: IFN β -1a intramuscular, IFN β -1a subcutáneo, IFN β -1b, acetato de glatiramer, inmunoglobulina intravenosa, plasmáféresis, mitoxantrona, azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, micofenolato, fingolimod, metotrexato. EDSS: escala ampliada de discapacidad; IFN: interferón; IIC: intervalo intercuartílico.

Tabla II. Eficacia del tratamiento con natalizumab en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente en Portugal.

		≥ 12 meses de tratamiento (n = 288)			≥ 24 meses de tratamiento (n = 160)		
		Inicial	Después/durante tratamiento	Cambio respecto valor inicial (p) ^a	Inicial	Después/durante tratamiento	Cambio respecto valor inicial (p) ^a
Número de brotes	Media ± DE	1,61 ± 1,09	0,34 ± 0,86	No disponible	1,64 ± 1,13	0,43 ± 0,95	No disponible
	Mediana	2 (IIC: 2-5)	0	No disponible	2 (IIC: 1-2)	0	No disponible
Tasa anualizada de brotes	Media ± DE	1,61 ± 1,09	0,16 ± 0,49	-1,45 ± 1,15 (< 0,001)	1,64 ± 1,13	0,16 ± 0,37	-1,48 ± 1,14 (< 0,001)
	Mediana	2 (IIC: 2-5)	0		2 (IIC: 1-2)	0	
Puntuación EDSS	Media ± DE	4,31 ± 1,67	4,04 ± 1,92	-0,27 ± 0,94 (< 0,001)	4,32 ± 1,73	4,03 ± 1,93	-0,29 ± 0,98 (< 0,001)
	Mediana	4 (IIC: 3-6)	4 (IIC: 2,5-6)		4 (IIC: 3-6)	4 (IIC: 5,2-6)	

^a Prueba de Wilcoxon para la diferencia antes y después del tratamiento con natalizumab. DE: desviación estándar; EDSS: escala ampliada de discapacidad; IIC: intervalo intercuartílico.

tratamiento con natalizumab fueron el aumento de la actividad observado en la RM y de la discapacidad después de no haber respondido a otros tratamientos modificadores de la enfermedad.

La mayoría había recibido con anterioridad tratamiento contra la EM (93,0%), el más común de los cuales era el IFN β -1b (42,6%). Varios pacientes habían recibido antes un fármaco inmunodepresor: mitoxantrona 15,7% ($n = 60$), azatioprina 8,4% ($n = 32$), ciclosporina 0,5% ($n = 1$), ciclofosfamida 8,1% ($n = 31$), micofenolato 2,1% ($n = 8$), fingolimod 1,3% ($n = 5$) y metotrexato 1,0% ($n = 4$). Sólo un pequeño porcentaje había recibido únicamente terapia inmunodepresora (1,3%; $n = 5$). La mayoría había recibido ≥ 2 tratamientos contra la enfermedad en el momento de la admisión en el estudio (215/383; 56,1%); un paciente había recibido hasta el momento siete fármacos (Tabla I).

Tratamiento con natalizumab

La mayor parte de los pacientes pasó a recibir natalizumab por la ineficacia del tratamiento anterior (309/383; 80,7%) por respuesta inadecuada al IFN β o al acetato de glatiramer, definida como dos o más brotes en un año, un brote grave en el año anterior o uno leve con cambios manifiestos en la RM.

La mediana de la duración del tratamiento con natalizumab fue de 1,75 años (rango: 0-4,33 años). La mayoría lo había recibido por un período mínimo de 12 meses (75,2%; 288/383), el 41,8% por lo menos durante 24 meses (160/383) y el 11,5% durante ≥ 3 años (44/383).

En el transcurso del estudio, 85 pacientes dejaron de recibirlo, la mayoría por ineficacia (43,5%; 37/85). La ineficacia se definió como la falta de mejoría o de estabilización a juicio del médico responsable a tenor de la información médica disponible (exploración física, RM, puntuación EDSS y aparición de brotes). Otras razones para suspender el tratamiento con natalizumab consistieron en: efectos adversos ($n = 18$), seropositividad para el virus JC (VJC) ($n = 15$), presencia de anticuerpos antinatalizumab ($n = 2$), embarazo ($n = 2$), progresión de la enfermedad ($n = 2$) e incumplimiento ($n = 1$).

Criterios principales de eficacia

La media \pm desviación estándar (DE) de la TAB después del tratamiento con natalizumab fue de $0,23 \pm 0,90$ en comparación con $1,64 \pm 1,07$ en el año previo a dicho tratamiento ($p < 0,001$). La discapacidad también mejoró a raíz del tratamiento, al disminuir la media \pm DE de la escala EDSS de $4,21 \pm 1,68$ a $3,96 \pm 1,90$ ($p < 0,001$). El tratamiento con natalizumab comportó una reducción en el número medio de brotes, de la TAB y de las puntuaciones de la escala EDSS en los pacientes tratados como mínimo durante 12 o 24 meses (Tabla II). La figura 1 muestra el cambio de la discapacidad valorado con la puntuación EDSS según la duración del tratamiento (≤ 12 meses, 13-23 meses y ≥ 24 meses).

El porcentaje de pacientes afectados por brotes pasó del 84,6% (324/383) en el año previo a natalizumab al 17,5% (67/383) con el tratamiento de natalizumab.

Figura 1. Puntuaciones de la escala ampliada de discapacidad (EDSS) antes y después del tratamiento con natalizumab según la duración de éste. Los grupos son mutuamente excluyentes.

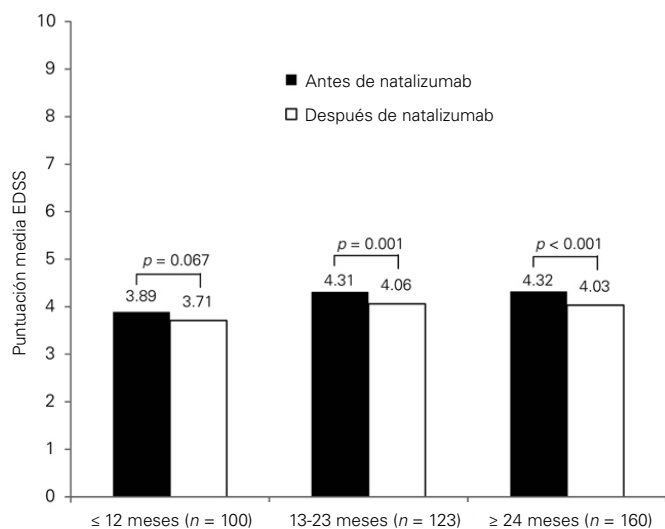
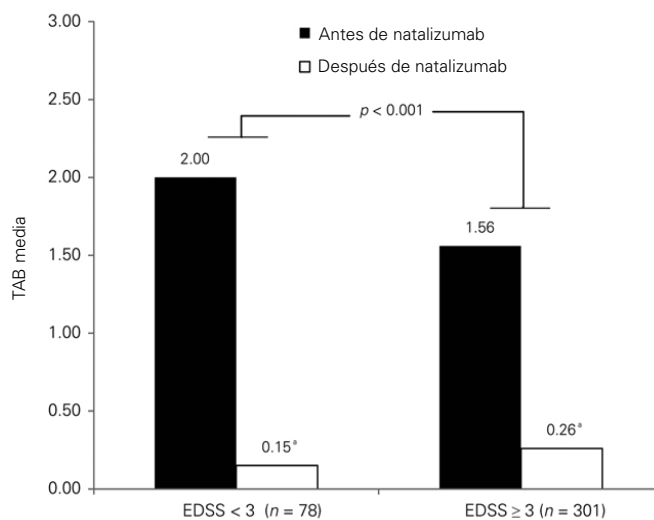


Figura 2. Media de la tasa anualizada de brotes (TAB) según la puntuación inicial de la escala ampliada de discapacidad (EDSS) (< 3 frente a ≥ 3). ^ap < 0,001 respecto a antes de recibir natalizumab.



La agrupación de los pacientes según la puntuación inicial de la escala EDSS (Fig. 2) reveló que la reducción de la TAB media era notablemente superior en los pacientes que presentaron al principio un menor grado de discapacidad ($\Delta -1,85$ frente a $-1,30$ en pacientes con EDSS inicial < 3 y ≥ 3 , respectivamente; $p < 0,001$).

El análisis del cambio de la TAB en función de haber recibido o no TMD con anterioridad demostró que los pacientes que no habían recibido ningún TMD respondieron mejor que los que lo habían recibido, con una mayor reducción de la TAB media; con todo, la diferencia entre ambos tipos de pacientes en la media del cambio del TAB respecto al valor inicial careció de significación ($-1,39$ frente a $-1,71$; $p = 0,841$) (Fig. 3).

En lo referente al estado de discapacidad, el 22,6% (82/379) de los pacientes mejoró, el 75,2% (285/379) manifestó estabilización y sólo el 3,2% (12/379) la vio empeorar. No se dispuso de datos de cuatro pacientes.

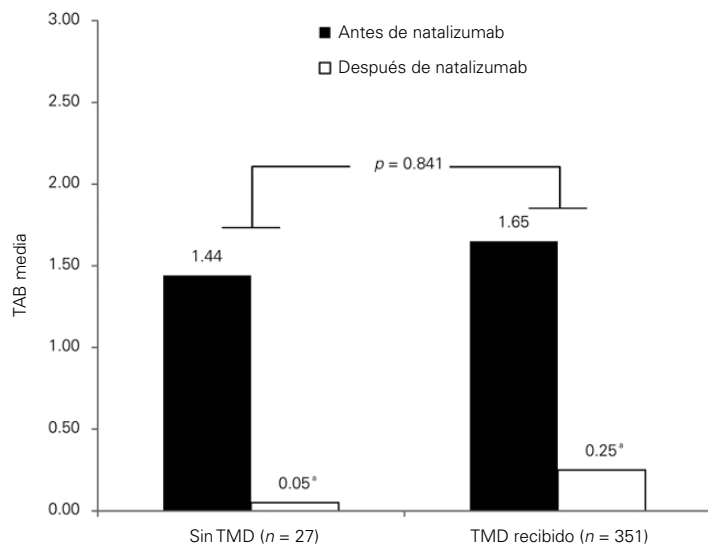
Datos de seguridad: retirada del tratamiento y efectos adversos

El natalizumab resultó en general bien tolerado. Los efectos adversos descritos con mayor frecuencia consistieron en infección (3,1%) y reacción alérgica

(2,6%). La mayoría de los efectos adversos (94,7%) fueron leves y sólo hubo uno grave (infarto de miocardio en una mujer de 68 años). La mayor parte de los casos se resolvieron (83,3%) y sólo tres se notificaron como irresolutos (infección, síntomas visuales y de memoria/atención y entumecimiento/alteración de la sensibilidad en un lado del cuerpo). Dieciocho pacientes (21,2%) abandonaron el tratamiento con natalizumab a causa de un efecto adverso: reacción alérgica ($n = 8$), infección ($n = 2$), leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP; $n = 2$), infarto de miocardio ($n = 1$) y otros ($n = 5$).

Los dos casos de LMP afectaron a mujeres y ambas abandonaron el tratamiento. A la primera, de 53 años, se le había diagnosticado la EM nueve años antes (antes del tratamiento con natalizumab y del diagnóstico de la LMP), y había sido tratada con IFN- β 1b y mitoxantrona antes de recibir natalizumab. La paciente recibió 28 dosis de este tipo. La segunda diagnosticada con LMP tenía 51 años, se le había detectado la EM 12 años antes y había recibido IFN- β 1a por vía subcutánea, IFN- β 1a intramuscular y acetato de glatiramer antes de recibir 28 dosis de natalizumab. En el LCR de ambas se había detectado ADN del VJC con el análisis ultrasensible por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (Focus Diagnostics, California, EE. UU.), ya que en aquel momento no había disponibles las pruebas

Figura 3. Media de la tasa anualizada de brotes (TAB) según los antecedentes terapéuticos iniciales: ningún tratamiento modificador de la enfermedad (TMD) frente a haberlo recibido. ^a $p < 0,001$ respecto a antes de recibir natalizumab.



de anticuerpos anti-VJC, como el ensayo Stratify JCV (Biogen Idec, Portugal).

Discusión

El presente estudio retrospectivo llevado a cabo con pacientes de EMRR atendidos en centros especializados en la EM de Portugal demuestra la eficacia y la buena tolerancia del anticuerpo monoclonal natalizumab. La mayoría de los participantes había recibido otros tratamientos contra la EM antes del natalizumab (93,0%).

El tratamiento con natalizumab comportó reducciones de la TAB y se apreció una pequeña mejoría de la discapacidad a juzgar por las puntuaciones de la escala EDSS. El análisis de la eficacia en función de la duración del tratamiento indica que la eficacia permaneció invariable, es decir, el efecto del natalizumab se mantuvo durante todo el tratamiento: la TAB media fue de 0,16 tanto en el subgrupo tratado durante ≥ 12 meses como en el tratado ≥ 24 meses.

El natalizumab parece ser más eficaz en los pacientes que presentan un menor grado inicial de discapacidad y en aquellos que no han recibido hasta el momento ningún TMD, a tenor de los análisis de la TAB basados en la puntuación inicial de la EDSS y en los antecedentes de TMD. Tales resulta-

dos concuerdan con los observados hasta ahora en el estudio TOP [18], donde las TAB más bajas se observan en los pacientes cuya EDSS inicial es < 3 , en comparación con los que presentan una puntuación ≥ 3 (0,26 frente a 0,32; $p < 0,0001$), y resultan igualmente inferiores en los pacientes que no han recibido ningún tratamiento frente a los que han sido tratados con dos o más TMD antes de iniciar el estudio (0,17 frente a 0,30) [18]. Con todo, ha de subrayarse que la diferencia observada en el presente estudio en la TAB de los pacientes con puntuación EDSS inicial < 3 y ≥ 3 se podría deber a la TAB notablemente mayor que presentaba de partida el grupo de pacientes con EDSS < 3 . Numerosos participantes del estudio presentaban una discapacidad grave desde el principio: la mediana de la puntuación EDSS era de 4 (rango: 0-8,5), el 80% presentaba una puntuación EDSS ≥ 3 y una cuarta parte ≥ 6 . La elevada discapacidad inicial se explica por el enorme vacío terapéutico existente en Portugal antes de la aprobación del natalizumab, causado por la escasa eficacia de los IFN y del acetato de glatiramer en muchos pacientes y la carencia de alternativas viables. Asimismo, el 56,1% de los pacientes del estudio había fracasado con ≥ 2 TMD antes de comenzar a recibir el natalizumab. El estudio contó con pacientes que habían comenzado a recibirlo en cuanto se autorizó en Portugal y algunos de ellos estarían ya en la fase progresiva de la enfermedad.

Los resultados del estudio relativos a la eficacia confirman en general los publicados por otros estudios observacionales de carácter retrospectivo o abierto del natalizumab en pacientes con EM de varios países europeos [5-17]. A semejanza de muchos de esos estudios [6,8,10-16], el presente contó con pacientes cuya actividad clínica de la enfermedad al comenzar el tratamiento con natalizumab era mayor que la del ensayo fundamental AFFIRM [4]. De hecho, la mayoría habían sido tratados con TMD y seguían sufriendo brotes. No obstante, el natalizumab propició una mayor reducción de la TAB que en el ensayo AFFIRM (del 86% frente al 68%).

En concreto, merece la pena comparar los resultados del estudio con los del estudio español de diseño similar llevado a cabo recientemente por Fernández et al [6] (Tabla III). Ambos emplean un diseño retrospectivo y multicéntrico y admitieron pacientes con EMRR, en exclusiva como en nuestro estudio o mayoritariamente como en el estudio español. Ambos describen las tasas de brotes durante el año precedente al inicio del tratamiento con natalizumab y las puntuaciones EDSS al comenzar el tratamiento (EDSS inicial). Sin embargo, el estudio español recabó los datos de resultados en momen-

tos predefinidos desde el inicio del natalizumab (6 y 12 meses), y después describió los resultados del grupo que lo había recibido como mínimo durante 12 meses. Por el contrario, en el presente estudio no se recabaron datos de resultados en momentos predefinidos sino durante el curso del tratamiento con natalizumab y hasta la última evaluación disponible (la retirada del tratamiento o la fecha límite de recogida de datos). Con todo, ambos estudios registraron los datos primordiales de eficacia de los pacientes que recibieron natalizumab por un mínimo de 12 meses; y en ambos dichos pacientes vieron mejorar la actividad clínica de la enfermedad y los síntomas de discapacidad y la mayoría manifestó estabilización de la enfermedad (Tabla III).

No hubo problemas de seguridad inesperados en el estudio. Hubo dos casos de LMP, ambas mujeres que habían recibido 28 dosis de natalizumab. El riesgo de LMP derivado del tratamiento con natalizumab se descubrió en los ensayos clínicos fundamentales; antes de comenzar el tratamiento con natalizumab los médicos han de informar a los pacientes del riesgo y de que este aumenta con el tiempo de tratamiento si han tomado inmunodepresores o si presentan anticuerpos anti-VJC [19,20].

Las limitaciones del estudio estriban en el riesgo de sesgo inherente a cualquier estudio retrospectivo y del potencial de regresión a la media por la ausencia de un grupo de control. En todo estudio retrospectivo multicéntrico cabe la posibilidad de que los métodos para la recogida de los datos varíen en los centros participantes y actúen como fuente de sesgo; con todo, en este estudio todos los pacientes siguieron un protocolo armonizado y recibieron la infusión de natalizumab en el hospital, por lo que las complicaciones o los efectos secundarios relevantes deben haber sido registrados por profesionales sanitarios. Pese a las limitaciones intrínsecas, el análisis de los datos procedentes de la práctica médica habitual es útil para examinar la respuesta terapéutica en un amplio abanico de pacientes sin estar sometidos a los estrictos criterios de admisión de los ensayos clínicos, así como para aportar datos de la vida real, resultantes de la utilización del fármaco de acuerdo con las directrices de prescripción y la práctica médica locales.

En conclusión, la monoterapia con natalizumab en los pacientes con EMRR –la mayoría de ellos con experiencia terapéutica– estabilizó la enfermedad y redujo los brotes durante el período de uno o dos años que duró el tratamiento. El natalizumab parece ser más eficaz en los pacientes con menos discapacidad y que no han recibido ningún TMD. Tales

Tabla III. Comparación de los criterios principales de valoración para el tratamiento con natalizumab en pacientes con esclerosis múltiple entre el presente estudio portugués y el estudio español [6].

		Estudio portugués (n = 383)	Estudio español (n = 1.364)		
Sexo (femenino)		69,2%	69,3%		
Edad (media ± DE) ^a		40,5 ± 10,50 años	39,2 ± 8,95 años		
Tiempo desde el diagnóstico	Media ± DE	8,16 ± 5,70 años	9,62 ± 5,65 años		
	Mediana	7,08 meses (IIC: 4,17-11,25)	NC		
Tratamientos previos contra esclerosis múltiple					
No		7,0%	7,0%		
Sí		93,0%	93,0%		
1 tratamiento		38,6%	44,2%		
2 tratamientos		28,2%	31,6%		
> 2 tratamientos		27,9%	17,1%		
		Todos los pacientes (n = 383)	Tratados ≥ 12 meses (n = 288)	Todos los pacientes (n = 1.364)	Tratados ≥ 12 meses (n = 825-839) ^b
TAB, media ± DE o media (IC 95%)	Antes de NAT	1,64 ± 1,07	1,61 ± 1,09	NC	2,01 (1,92-2,11)
	Después de NAT	0,23 ± 0,90	0,16 ± 0,49	NC	0,25 (0,21-0,29)
EDSS, media ± DE o media (IC 95%)	Antes de NAT	4,21 ± 1,68	4,31 ± 1,67	NC	3,71 (3,60-3,82)
	Después de NAT	3,96 ± 1,90	4,01 ± 1,92	NC	3,37 (3,25-3,49)
Cambio del estado de discapacidad tras natalizumab	Mejoría	22% ^c	NC	NC	24% ^d
	Estabilización	75% ^c	NC	NC	70% ^d
	Agravamiento	3% ^c	NC	NC	6% ^d

^a Edad en el momento de la admisión en el estudio (estudio portugués) o de comenzar natalizumab (estudio español); ^b El número de pacientes en el que se pudo evaluar la TAB inicial y después de recibir natalizumab fue de 826 y 825, y la EDSS inicial/con natalizumab, 839 pacientes; ^c n = 379; ^d n = no descrito. DE: desviación estándar; EDSS: escala ampliada de discapacidad; IIC: intervalo intercuartílico; NAT: natalizumab; NC: no comunicado; TAB: tasa anualizada de brotes.

observaciones restan pendientes de confirmar a través de estudios que concreten el mejor momento para iniciar el tratamiento con natalizumab.

Bibliografía

1. European Medicines Agency [Internet]. EPAR summary for the public: Tysabri (natalizumab). 2013 July; URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000603/WC500044688.pdf. [11.09.2013].
2. 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.
3. 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.
4. 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.
 5. Fernández O, Alvarenga MP, Guerrero M, León A, Alonso A, López-Madrona JC, et al. The efficacy of natalizumab in patients with multiple sclerosis according to level of disability: results of an observational study. *Mult Scler* 2011; 17: 192-7.
 6. Fernández O, Oreja-Guevara C, Arroyo R, Izquierdo G, Pérez JL, Montalban X. Natalizumab treatment of multiple sclerosis in Spain: results of an extensive observational study. *J Neurol* 2012; 259: 1814-23.
 7. Holmen C, Piehl F, Hillert J, Fogdell-Hahn A, Lundkvist M, Karlberg E, et al. A Swedish national post-marketing surveillance study of natalizumab treatment in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2011; 17: 708-19.
 8. Horga A, Castillo 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.
 9. Mancardi GL, Tedeschi G, Amato MP, D'Alessandro R, Drago F. Three years of experience: the Italian registry and safety data update. *Neurol Sci* 2011; 31 (Suppl 3): 295-7.
 10. Melin A, Outteryck O, Collongues N, Zephir H, Fleury MC, Blanc F, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in a French cohort of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol* 2012; 259: 1215-21.
 11. Oturai AB, Koch-Henriksen N, Petersen T, Jensen PE, Sellebjerg F, Sorensen PS. Efficacy of natalizumab in multiple sclerosis patients with high disease activity: a Danish nationwide study. *Eur J Neurol* 2009; 16: 420-3.
 12. Outteryck O, Ongagna JC, Zephir 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.
 13. Prosperini L, Borriello G, Fubelli F, Marinelli F, Pozzilli C. Natalizumab treatment in multiple sclerosis: the experience of S. Andrea MS centre in Rome. *Neurol Sci* 2011; 31 (Suppl 3): 303-7.
 14. Putzki N, Kollia K, Woods S, Igwe E, Diener HC, Limmroth V. Natalizumab is effective as second line therapy in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2009; 16: 424-6.
 15. Putzki N, Yaldizli O, Buhler 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.
 16. Putzki N, Yaldizli O, Maurer M, Cursiefen S, Kuckert S, Klawe C, et al. Efficacy of natalizumab in second line therapy of relapsing-remitting multiple sclerosis: results from a multicenter study in German speaking countries. *Eur J Neurol* 2010; 17: 31-7.
 17. Sangalli F, Moiola L, Bucello S, Annovazzi P, Rizzo A, Radaelli M, et al. Efficacy and tolerability of natalizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: a post-marketing observational study. *Neurol Sci* 2011; 31 (Suppl 3): 299-302.
 18. Pellegrini F, Belachew S, Butzkueven H, Kappos L, Trojano M, Wiendl H, et al. Long-term safety and efficacy of natalizumab and assessment of 2-year freedom from clinical disease activity in patients with multiple sclerosis in the TYSABRI Observational Program (TOP) [abstract P519]. In: 28th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. Lyon, Francia, octubre 2012.
 19. Río J, Comabella M, Montalban X. Multiple sclerosis: current treatment algorithms. *Curr Opin Neurol* 2011; 24: 230-7.
 20. Fernández O, Arnal-García C, Arroyo-González R, Brieva LL, Calles-Hernández MC, Casanova-Estruch B, et al. Grupo Post-ECTRIMS. Revisión de las novedades presentadas en el XXVIII Congreso del Comité Europeo para el Tratamiento e Investigación en Esclerosis Múltiple (ECTRIMS) (III). *Rev Neurol* 2013; 57: 317-29.

The efficacy and safety of natalizumab for the treatment of multiple sclerosis in Portugal: a retrospective study

Introduction. Studies have shown that natalizumab is an effective treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). To date, no data are available in Portuguese patients.

Aim. To determine the efficacy and safety of natalizumab in patients with RRMS in routine clinical practice in Portugal. **Patients and methods.** Clinical data for adult patients with RRMS treated with natalizumab at specialist neurology centres in Portugal were entered retrospectively into a database for analysis between October 2010 and February 2012. Changes in annualized relapse rates (ARR), Expanded Disability Status Scale (EDSS) scores and disability status were analysed.

Results. A total of 383 patients from 20 centres were included. Prior to starting natalizumab, the baseline median EDSS score was 4 and the mean ARR was 1.64. Most patients had previously received multiple sclerosis treatment (93.0%). Median natalizumab treatment duration was 12 months. Natalizumab treatment was associated with significant ($p < 0.001$) reductions from baseline in the mean ARR and EDSS scores in patients treated with natalizumab for ≥ 12 months ($n = 288$) and for ≥ 24 months ($n = 160$). Natalizumab was more effective in patients with less disability (EDSS < 3) and in those who had not previously received disease-modifying treatments. Two cases of progressive multifocal leukoencephalopathy were reported. No new unexpected adverse events occurred.

Conclusion. Natalizumab is well tolerated, and is effective in reducing relapse rate and stabilising disease in patients with RRMS in the clinical practice setting in Portugal. Its efficacy persists with continued treatment, and it may be particularly effective in patients with less disability and without prior disease modifying therapy.

Keywords. Demyelinating autoimmune diseases. Multiple sclerosis. Natalizumab. Progressive multifocal leukoencephalopathy. Relapse rate. Retrospective study.