

## **REVISÃO RÁPIDA**

### **Natalizumabe no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente altamente ativa**

**Fevereiro, 2020**

## Sumário

Resumo Executivo .....	3
Contexto .....	4
Registro da tecnologia na Anvisa .....	4
Estágio de incorporação ao SUS .....	4
Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais .....	4
Pergunta .....	4
Métodos .....	5
Critérios de inclusão e de seleção .....	5
Definição da estratégia e realização da busca .....	5
Seleção das evidências .....	5
Avaliação da qualidade das evidências .....	6
Evidências .....	6
Síntese dos resultados .....	8
Conclusão .....	8
Referências .....	8
Identificação dos responsáveis pela elaboração .....	10
Declaração de potenciais conflitos de interesses dos responsáveis pela elaboração .....	10

## Resumo Executivo

### Tecnologia

O natalizumabe é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado anti-integrina  $\alpha 4$  (IgG4 $\kappa$ ), produzido em uma linhagem de células de camundongos através de tecnologia de DNA recombinante.

### Indicação

Natalizumabe possui indicação para pacientes adultos que não responderam a um ciclo completo e adequado com outros medicamentos ou pacientes com esclerose múltipla recorrente-remitente grave em rápida evolução, definida por 2 ou mais recidivas incapacitantes no espaço de um ano e com 1 ou mais lesões realçadas por gadolínio em uma imagem do cérebro obtida por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) ou um aumento significativo das lesões em T2 comparativamente com uma RMN anterior recente.

### Pergunta

Natalizumabe é eficaz para o tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente altamente ativa?

### Métodos

Realizou-se busca sistemática no Pubmed e Cochrane Library em 10 de fevereiro de 2020. A pesquisa recuperou 87 registros. Após a remoção de duplicatas e exclusão dos não elegíveis, pela análise de título e resumo, restaram duas publicações. Essas foram inteiramente lidas e incluídas para compor a revisão rápida. A qualidade metodológica do ensaio clínico foi avaliada utilizando a Ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés em ensaios clínicos randomizados.

### Resultados

Os dois estudos avaliados, uma análise *post hoc* do estudo pivotal AFFIRM e um estudo de mundo real, apontam melhores resultados para natalizumabe em comparação com placebo ou comparador ativo no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente altamente ativa nos seguintes desfechos: não evidência de atividade de doença, risco de recidiva, piora da incapacidade, atividade radiológica, redução da taxa anual de surto durante 2 anos e porcentagem de pacientes com redução na progressão da incapacidade confirmada em 12 e 24 semanas. No entanto, os estudos apresentam limitações que comprometem os resultados apresentados.

### Conclusão

Não obstante os estudos tenham apontado melhores resultados para o natalizumabe, em função das limitações, são necessários estudos com amostras adequadas e de melhor qualidade metodológica para que se defina o papel do natalizumabe no tratamento de pacientes portadores de esclerose múltipla remitente recorrente altamente ativa.

## Contexto

### Registro da tecnologia na Anvisa

O natalizumabe é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado anti-integrina  $\alpha 4$  (IgG4 $\kappa$ ), produzido em uma linhagem de células de camundongos através de tecnologia de DNA recombinante. É indicado como terapia única no tratamento da Esclerose Múltipla recorrente-remitente, para prevenir e retardar a progressão da incapacidade nos seguintes grupos:

a) pacientes adultos que não responderam a um ciclo completo e adequado com outros medicamentos;

b) pacientes com esclerose múltipla recorrente-remitente grave em rápida evolução, definida por 2 ou mais recidivas incapacitantes no espaço de um ano e com 1 ou mais lesões realçadas por gadolínio em uma imagem do cérebro obtida por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) ou um aumento significativo das lesões em T2 comparativamente com uma RMN anterior recente.

Natalizumabe foi registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária no dia 11/08/2008 e possui o seguinte registro vigente:

- Princípio ativo: natalizumabe
- Marca disponível no mercado: Tysabri - 20 MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 15 ML

### Estágio de incorporação ao SUS

Natalizumabe foi incorporado em 09 de março de 2010, após parecer favorável da então Comissão de Incorporação de Tecnologias (CITEC) e, atualmente, faz parte do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica para tratamento da esclerose múltipla, de acordo com os critérios estabelecidos no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas específico.

### Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

O natalizumabe é disponibilizado no SUS de acordo com os critérios estabelecidos no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Esclerose Múltipla do Ministério da Saúde. Para que tenham acesso ao tratamento, além dos critérios gerais, os pacientes:

- devem ter apresentado falha terapêutica ou contraindicação ao fingolimode;
- devem estar sem receber imunomodulador por pelo menos 45 dias ou azatioprina por 3 meses;
- não podem ter sido diagnosticados com micose sistêmica nos últimos 6 meses, herpes grave nos últimos 3 meses, infecção por HIV, qualquer outra infecção oportunista nos últimos 3 meses ou infecção atual ativa;
- devem ser encaminhados a infectologista ou pneumologista para afastar tuberculose se apresentarem lesões suspeitas à radiografia de tórax; e
- devem apresentar ao hemograma neutrófilos<sup>7</sup> acima de 1.500/mm<sup>3</sup> e linfócitos acima de 1.000/mm<sup>3</sup>.

### Pergunta

Natalizumabe é eficaz para o tratamento de pacientes com esclerose múltipla recorrente remitente altamente ativa?

<b>População</b>	pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente altamente ativa
<b>Intervenção</b>	natalizumabe
<b>Comparadores</b>	sem restrição
<b>Desfechos</b>	efetividade, como por exemplo, taxa de surtos, taxa de pacientes livres de progressão sustentada, proporção livre de atividade de doença, desfechos radiológicos
<b>Tipo de estudo</b>	ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas, estudos observacionais, estudos de mundo real

## Métodos

### Crítérios de inclusão e de seleção

Revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados de fase III, estudos observacionais, estudos de mundo real que avaliaram o natalizumabe no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente altamente ativa (EMRRAA) comparado a outros medicamentos ou a placebo.

### Definição da estratégia e realização da busca

Foram realizadas buscas nas bases eletrônicas Medline via Pubmed e Cochrane Library em 10 de fevereiro de 2020, com estratégias de busca baseadas no acrônimo PICO, conforme descrito na tabela 1.

**Tabela 1.** Estratégias de busca e bases utilizadas

Base	Estratégias	Resultados
<b>Medline</b>	highly[All Fields] AND active[All Fields] AND ("multiple sclerosis"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "sclerosis"[All Fields]) OR "multiple sclerosis"[All Fields]) AND ("natalizumab"[MeSH Terms] OR "natalizumab"[All Fields])	81
<b>The Cochrane Library</b>	natalizumab AND highly active multiple sclerosis	6

### Seleção das evidências

A pesquisa nas bases de dados recuperou 87 registros. Após a remoção das duplicatas, foi realizada a exclusão dos estudos não elegíveis, pela leitura de título e resumo. Foram excluídos todos os estudos que tratavam do uso de natalizumabe na esclerose múltipla, mas não especificamente para o grupo com doença altamente ativa. Não foi localizado qualquer estudo que tenha avaliado natalizumabe, exclusivamente, no tratamento da EMRRAA. Um estudo realizou avaliação *post hoc* do natalizumabe a partir do estudo pivotal “*Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis*” – AFFIRM(1) e fez uma análise de subgrupo

para a condição altamente ativa e um estudo de mundo real também avaliou o natalizumabe nessa condição.

### **Avaliação da qualidade das evidências**

A qualidade metodológica do ensaio clínico randomizado foi efetuada com auxílio da Ferramenta da Colaboração Cochrane(2) para avaliação do risco de viés e a do estudo de mundo real com a escala Newcastle-Ottawa (3).

### **Evidências**

As características dos estudos e o sumário das evidências estão dispostos na tabela 2 e a avaliação do risco de viés do ECR pode ser visualizado na tabela 3.

Para o estudo de mundo real, a qualidade foi considerada baixa nos três domínios avaliados: seleção, comparação e desfecho.

**Tabela 2.** Características dos estudos e sumário das evidências

Estudo/ano	Objetivo	Desenho	Amostra	População	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados
Hutchinson et al.2009(4)	Avaliar a eficácia de natalizumabe em subgrupo de pacientes com esclerose múltipla altamente ativa, a partir de análise <i>post hoc</i> do estudo AFFIRM.	ECR, fase III, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo.	Número de participantes: 209	Pacientes adultos com diagnóstico de esclerose múltipla remitente recorrente altamente ativa.	<b>Grupo 1:</b> Natalizumabe 300 mg, via intravenosa, a cada 4 semanas por 116 semanas. <b>Grupo 2:</b> placebo a cada 4 semanas por 116 semanas.	Redução da taxa anual de surto durante 2 anos e porcentagem de pacientes com progressão da incapacidade confirmada em 12 e 24 semanas.	Redução da taxa anual de surto durante 2 anos: 81% de redução em comparação com placebo (0,28 vs. 1,46)  Porcentagem de pacientes com progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas: 53%* (HR=0,47 (0,24-0,93)) 24 semanas: 64%* (HR=0,36 (0,17-0,76))
Prosperini et al. 2016(5)	Comparar a efetividade de natalizumabe, fingolimode e medicamentos autoinjetáveis em pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente altamente ativa virgens de tratamento.	Observacional (estudo de mundo real)	Número de participantes: 120	Pacientes adultos com diagnóstico de esclerose múltipla remitente recorrente altamente ativa	<b>Grupo 1:</b> Natalizumabe <b>Grupo 2:</b> Fingolimode <b>Grupo 3:</b> Interferon B (1b 250 mcg a cada 2 dias; 1a 44 mcg 3x/semana).	Não evidência de atividade de doença, risco de recidiva, piora de incapacidade, atividade radiológica da doença.	Não evidência de atividade de doença: NTZ (75%), FGN (67%), INJ (40%) Risco de recidiva: NTZ 5 (12%), FGN 8 (20%), INJ 17 (42%) Piora de incapacidade: NTZ 2 (5%), FGN 4 (10%), INJ 11 (27%) Atividade radiológica da doença: NTZ 9 (22%), INJ 22 (55%)

Legenda: INJ= medicamento auto-injetável, nesse caso Interferon B 1a ou 1b; \*% redução em relação ao placebo

**Tabela 3.** Avaliação do risco de viés do ECR pela ferramenta da Cochrane

Estudo	Domínio						
	Geração da sequência aleatória	Ocultação da alocação	Cegamento de participantes e profissionais	Cegamento de avaliadores de desfechos	Desfechos incompletos	Relato de desfecho seletivo	Outras fontes de viés
Hutchinson et al.(2009)	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo

Julgamento: Baixo = baixo risco de viés; Alto= alto risco de viés; Incerto = risco de viés incerto

## Síntese dos resultados

A revisão da literatura permitiu identificar dois estudos que avaliaram o uso de natalizumabe em pacientes com EMRRAA: uma análise *post hoc* do ensaio clínico randomizado AFFIRM e um estudo de mundo real.

A análise *post hoc* avaliou a eficácia do natalizumabe em comparação com o placebo e o estudo de mundo real avaliou natalizumabe com fingolimode e interferon B (1a ou 1b) em pacientes portadores de esclerose múltipla remitente recorrente altamente ativa.

No conjunto dos estudos foram avaliados seis desfechos: não evidência de atividade de doença, risco de recidiva, piora da incapacidade, atividade radiológica, redução da taxa anual de surto durante 2 anos e porcentagem de pacientes com redução na progressão da incapacidade confirmada em 12 e 24 semanas, cujos resultados estão dispostos na tabela 2. Para todos os desfechos, os pacientes tratados com natalizumabe apresentaram melhores resultados. No entanto, nas comparações natalizumabe *versus* fingolimode não houve significância estatística.

As principais limitações dos estudos estão relacionadas ao tamanho pequeno da amostra e à curta duração do acompanhamento (cerca de 24 meses), o que compromete a consistência dos resultados e impede a avaliação da eficácia a longo prazo. No caso do estudo Hutchinson (2009), trata-se de análise *post hoc*, ou seja, a análise do subgrupo EMRRAA não foi pré-definida quando do delineamento do AFFIRM e, por conseguinte, sofre de viés de aferição. Embora Prosperini e colaboradores (2016) tenham apresentado resultados de estudo de mundo real, comparando natalizumabe com outros dois comparados ativos, os resultados não possuem validade externa, uma vez que sofre de sérias limitações. Para além da pequena amostra, foram avaliados apenas pacientes tratados em centros especializados da Itália; não foi informada qual a dose utilizada do natalizumabe e fingolimode; os grupos não foram randomizados; não foi mencionado mascaramento de pacientes, equipe ou mesmo na avaliação dos desfechos.

Vale citar, ainda, a título de limitação, que os dois estudos foram financiados pela indústria farmacêutica produtora do medicamento e/ou os autores receberam honorários ou eram empregados da mesma indústria.

## Conclusão

Embora haja muitas publicações sobre o natalizumabe no tratamento da esclerose múltipla, não foi localizado nenhum ensaio clínico randomizado que tenham avaliado, especificamente, pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente altamente ativa. Há apenas uma análise *post hoc* de subgrupo EMRRAA derivada do estudo pivotal AFFIRM e um estudo de mundo real. Ambos apontaram resultados superiores para o natalizumabe seja em comparação com placebo ou comparadores ativos. No entanto, em função de diversas limitações, não se pode afirmar qual seria a posição do natalizumabe no grupo de pacientes com a forma altamente ativa. Pelo exposto, são necessários estudos de melhor qualidade de evidência para definir o uso do natalizumabe nessa população específica.



## Referências

1. 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 [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa044397>. 2009 [citado 26 de fevereiro de 2020]. Disponível em: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa044397?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa044397?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov)
2. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* [Internet]. 18 de outubro de 2011 [citado 25 de dezembro de 2019];343. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/343/bmj.d5928>
3. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality if nonrandomized studies in meta-analyses. 2012; Disponível em: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)
4. Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA, Confavreux C, Giovannoni G, Galetta SL, et al. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *J Neurol* [Internet]. 1º de março de 2009 [citado 23 de fevereiro de 2020];256(3):405–15. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00415-009-0093-1>
5. Prosperini L, Saccà F, Cordioli C, Cortese A, Buttari F, Pontecorvo S, et al. Real-world effectiveness of natalizumab and fingolimod compared with self-injectable drugs in non-responders and in treatment-naïve patients with multiple sclerosis. *J Neurol* [Internet]. 1º de fevereiro de 2017 [citado 25 de fevereiro de 2020];264(2):284–94. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8343-5>