



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS
MEDICAMENTOS DE USO HOSPITALARIO



INFORME DE EVALUACIÓN

Principio activo:	NATALIZUMAB
Nombre comercial y presentación:	TYSABRI® (Biogen Idec IBERIA, SL) 300 mg/15ml 1VIAL SOL PERFUSION (PVL + iva: 1.784 €)
Condiciones de dispensación:	Uso hospitalario
Procedimiento de autorización:	Centralizado EMEA
Fecha de autorización:	Junio 2006
Código ATC / DDD:	L04AA23 / 10 mg vía parenteral

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria y degenerativa del sistema nervioso central (SNC) de etiología desconocida. Los linfocitos T auto-reactivos frente a algún antígeno del SNC tienen un papel protagonista en la patogenia inflamatoria (1). La EM es una enfermedad grave, se estima que el 90% de los pacientes alcanzarán una incapacidad importante (2); de hecho representa la primera causa de incapacidad por enfermedad en las personas jóvenes.

INDICACIONES APROBADAS (3)

Como tratamiento modificador de la enfermedad en monoterapia en la esclerosis múltiple remitente recidivante (EMRR) para evitar recidivas y retrasar la evolución de la discapacidad. Por consideraciones de seguridad el tratamiento está limitado a los siguientes grupos de pacientes:

- Pacientes que no han respondido a un curso completo y adecuado de un interferón (IFN) beta. Los pacientes deben haber tenido al menos una recidiva durante el año anterior mientras recibían la terapia, y tener al menos 9 lesiones hiperintensas en T2 en la resonancia magnética (RMN) craneal o al menos 1 lesión realizada con gadolinio; o bien
- Pacientes con EMRR grave de evolución rápida, definida por 2 o más recidivas incapacitantes en un año, y con una o más lesiones realizadas con gadolinio en la RMN cerebral o un incremento significativo de la carga de lesión en T2 en comparación con una RMN anterior reciente.

MECANISMO DE ACCIÓN (3)

Natalizumab es un anticuerpo recombinante monoclonal humanizado antagonista de alfa-4-integrina, altamente expresada en la superficie de los leucocitos, con la excepción de los neutrófilos. Bloquea la interacción de la subunidad alfa4-integrina con sus receptores, de esta manera previene la migración de leucocitos mononucleares a través del endotelio y a tejidos inflamados. Se postula que el natalizumab inhibe la migración de los leucocitos al SNC, lo que en teoría lleva a una reducción en la inflamación y desmielinización consecuente.

FARMACOCINÉTICA (3)

Tras la administración repetida por vía intravenosa de una dosis de 300 mg de natalizumab a pacientes con EM, la C_{max} fue 110 ± 52 µg/ml. La concentración en el estado de equilibrio osciló entre 23 µg/ml y 29 µg/ml, siendo el tiempo necesario para alcanzarlo 36 semanas.

El aclaramiento en el estado de equilibrio fue de 13,1 ± 5 ml/h, con una semivida de 16 ± 4 días. La presencia de anticuerpos anti-natalizumab persistentes aumentó 3 veces el aclaramiento y consecuentemente se redujeron las concentraciones de natalizumab.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN (3)

Adultos: La dosis recomendada es de **300** mg de natalizumab cada cuatro semanas. Para su administración intravenosa se diluyen los 300 mg/15 ml en 100 ml de ClNa 0,9%.

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

Se recomienda utilizar el producto inmediatamente después de la dilución. De no ser así, la solución diluida debe conservarse a 2 – 8 °C y ser perfundida en un plazo máximo de 8 horas tras la dilución.

EFICACIA CLÍNICA (4-8)

Estudios que respaldan la evidencia: 3 ensayos clínicos en fase II y 2 pivotaes en fase III, de dos años de duración: AFFIRM y SENTINEL.

El **estudio AFFIRM** es un ensayo multi-céntrico, doble ciego, controlado con placebo de dos años de duración, en 942 pacientes con EM RR con al menos una recidiva durante el año anterior y una puntuación de 0 a 5 en la escala de discapacidad ampliada de Kurtzke (EDSS). Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 al grupo de estudio con natalizumab 300mg cada 4 semanas (n=627) y al grupo control con placebo (n=315).

Las variables principales fueron la tasa anualizada de recidivas al año y la probabilidad acumulada de progresión de la discapacidad. La progresión de la discapacidad se definió como un aumento de un punto o más en la EDSS cuando la puntuación inicial sostenida durante 12 semanas era $\geq 1,0$ ó un aumento de $\geq 1,5$ puntos cuando la puntuación inicial era de 0.

La tasa anualizada de recidivas al año fue significativamente menor en el grupo de natalizumab, 0,27 frente a 0,78 ($p < 0,001$), con una reducción relativa del 68% frente a placebo en el primer y segundo año. De la misma forma, la probabilidad acumulada de progresión de la discapacidad a los dos años fue significativamente menor en el grupo estudio (17% frente a 29%, $p < 0,001$), con una disminución relativa en el riesgo de progresión de la discapacidad del 42%.

Según la discusión científica de la EMEA, solamente en el subgrupo de pacientes con menos de 9 lesiones T2 hiperintensas al inicio (n=44) la diferencia en la progresión de la discapacidad no fue significativa (HR 1,31; IC: 0,26-6,66); probablemente debido a que en pacientes con una enfermedad menos activa el impacto del natalizumab es menor. Mientras que en el subgrupo de pacientes con ≥ 2 recidivas y ≥ 1 lesión realizada con gadolinio, natalizumab disminuyó un 81% frente a placebo la tasa anualizada de recidivas a los dos años; y un 64% el riesgo de progresión de la discapacidad.

Las variables secundarias estudiadas fueron el número de lesiones realizadas con gadolinio, número de lesiones hiperintensas nuevas o aumento de tamaño en T2 (RMN), proporción de pacientes libres de recaídas al año; así como la tasa de recidivas clínicas, el número de lesiones hipointensas en T1, volumen de lesiones hiperintensas en T2 y la progresión de la discapacidad medida en la escala funcional compuesta de EM (MSFC) a 2 años. Todas estas variables reflejaron diferencias significativas a favor del natalizumab.

El **estudio SENTINEL**, con criterios de inclusión similares al anterior, pero con pacientes en tratamiento con IFN beta-1a (AVONEX®) durante al menos un año, fueron randomizados a recibir natalizumab (n= 589) 300mg cada 4 semanas o placebo (n= 582) asociado al IFN. Este estudio fue diseñado inicialmente para dos años de duración, pero se suspendió un mes antes de completarlo por la notificación de dos casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en el grupo de terapia combinada. Se evaluaron las mismas variables que en el estudio AFFIRM. La tasa anualizada de recidivas fue significativamente menor en el tratamiento de combinación con una disminución relativa del 53% el primer año y del 55% el segundo. La probabilidad acumulada de progresión a los dos años fue del 23% frente a 29%, $p = 0,02$. En cambio en el análisis de sensibilidad a 24 semanas la diferencia no resultó significativa ($p = 0,17$). De nuevo, en el subgrupo de menos de 9 lesiones T2 hiperintensa no se demuestra efecto significativo en la progresión de la discapacidad.

Una limitación del estudio SENTINEL es que compara la terapia combinada y el IFN beta-1a; pero no permite evaluar la contribución del IFN beta-1a a la eficacia de la terapia combinada porque no existe grupo de estudio de natalizumab en monoterapia.

La reducción en las recidivas es clínicamente importante, aunque no se conoce la importancia clínica de la diferencia en la progresión de la discapacidad a largo plazo. El EDSS basal fue de 2,3 y el aumento medio en dos años fue de 0,04 y 0,41 para el natalizumab y el placebo respectivamente. Se desconoce la significación clínica de esta diferencia de 0,37 puntos en la escala EDSS con respecto al placebo.

La EMEA se ha basado en el estudio SENTINEL para la aprobación de la indicación del natalizumab en el grupo de terapia subóptima (pacientes con elevada actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con un IFN beta); sin embargo, el NICE recomienda el natalizumab únicamente para los pacientes con EMRR

grave de evolución rápida. En opinión de este organismo, no existe evidencia directa sobre la efectividad de natalizumab en monoterapia en pacientes con elevada actividad que no responden a IFN beta.

SEGURIDAD (9-11)

En los ensayos AFFIRM y SENTINEL, el natalizumab ha mostrado tener un perfil de seguridad aceptable, sin diferencias estadísticamente significativas en cuanto a efectos adversos frente al grupo control; aunque se ha asociado a un incremento del riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Tampoco hubo diferencias en los abandonos por efectos adversos entre el brazo control y estudio.

Las reacciones adversas más frecuentes comunicadas en los ensayos clínicos, con una incidencia del 0,5% superior a placebo fueron: infección urinaria, nasofaringitis, urticaria, hipersensibilidad, mareos, cefalea, vómitos, náuseas, artralgia y fiebre.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

El efecto adverso mas grave fue la LMP. En el estudio SENTINEL dos pacientes desarrollaron LMP en el grupo IFN más natalizumab, con desenlace fatal en uno de los casos; lo que motivó la paralización del estudio y la retirada del medicamento del mercado hasta analizar los casos.

En total se han comunicado tres casos de LMP; dos en el estudio SENTINEL y el tercero un paciente con enfermedad de Crohn. Un paciente murió tras recibir 37 dosis de natalizumab 300 mg en combinación con IFN. El segundo recibió 28 dosis de natalizumab con IFN, y tras el diagnóstico fue tratado con citarabina e inmunoglobulinas y sobrevivió con graves secuelas cognitivas y motoras. El tercer paciente con enfermedad de Crohn, en el que se detectaron copias del virus JC al inicio y con un aumento en la viremia durante el tratamiento, falleció.

Otras infecciones oportunistas

La incidencia de infecciones en los ensayos clínicos fue similar para natalizumab y placebo (74% de los pacientes) y ha sido la misma para infecciones graves (2,4%).

Reacciones a la perfusión

En los ensayos clínicos se definió el acontecimiento relacionado con la perfusión como un acontecimiento adverso ocurrido durante la perfusión o en el curso de la hora siguiente. Tales acontecimientos se observaron en el 23,1 % de los pacientes tratados con natalizumab (placebo: 18,7%). Los acontecimientos comunicados con más frecuencia con el natalizumab que con el placebo fueron mareos, náuseas, urticaria.

Reacciones de hipersensibilidad

En el 4% de los pacientes se observaron reacciones de hipersensibilidad y en menos del 1% de los pacientes que recibieron natalizumab reacciones anafilácticas/anafilactoides. Las reacciones de hipersensibilidad se produjeron normalmente durante la perfusión o durante la hora siguiente.

Inmunogenicidad

En el 10% de los pacientes se detectaron anticuerpos anti-natalizumab en los ensayos AFFIRM y SENTINEL; pero aproximadamente en un 6% fueron persistentes (un análisis con resultado positivo, reproducible en un nuevo análisis tras un intervalo de 6 semanas como mínimo). La persistencia de los anticuerpos se asoció a una disminución considerable de la eficacia y a un aumento de la incidencia de reacciones de hipersensibilidad.

Plan de Farmacovigilancia

Se han desarrollado diferentes planes de seguimiento post comercialización (programa de farmacovigilancia TOUCH y el estudio observacional TYGRIS), para definir los riesgos potenciales y la seguridad del natalizumab especialmente relacionados con la LMP, otras infecciones oportunistas graves y procesos oncológicos.

El natalizumab esta disponible en EE.UU. con el programa de prescripción TOUCH, desarrollado conjuntamente con la FDA. Todos los prescriptores, centros de perfusión y pacientes que se tratan con natalizumab deben estar incluidos en dicho programa.

El estudio observacional voluntario TYGRIS pretende incluir todos los pacientes del mundo. Los pacientes son evaluados al inicio del tratamiento y cada seis meses durante cinco años.

A agosto del 2007 se han recogido datos de 10.889 pacientes del TOUCH y 654 del TYGRIS, y no se ha descrito ningún caso nuevo de LMP. La incidencia de reacciones graves de hipersensibilidad, así como las infecciones graves por herpes son similares a los descritos previamente en los ensayos clínicos.

Antes de iniciar tratamiento con natalizumab se debe disponer de una imagen reciente (< 3 meses) de RMN. Debe vigilarse a los pacientes a intervalos regulares para detectar cualquier aparición o empeoramiento de signos o síntomas neurológicos indicativos de LMP. Ante la aparición de síntomas neurológicos sospechosos de LMP o que no sean típicos de EM, se interrumpirá la administración hasta que se haya descartado una LMP (3).

Precauciones de empleo

Ancianos: no se recomienda el uso de natalizumab en pacientes mayores de 65 años, debido a la falta de datos en esta población.

Embarazo: el natalizumab no debería utilizarse durante el embarazo (Categoría C de la FDA), ya que no existen datos suficientes sobre la utilización en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva.

Lactancia: no se sabe si se excreta en la leche humana, pero se ha observado excreción en la leche en estudios con animales.

Insuficiencia renal y hepática: los mecanismos de eliminación y los resultados de los análisis farmacocinéticos poblacionales sugieren que no serían necesarios ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Contraindicaciones

Niños y adolescentes.

Hipersensibilidad al natalizumab o a alguno de los excipientes.

LMP.

Pacientes con un riesgo elevado de infecciones oportunistas, incluidos los pacientes inmunodeprimidos (como los que están recibiendo tratamientos inmunodepresores o los que presentan inmunodepresión por tratamientos previos, como mitoxantrona o ciclofosfamida).

Combinación con IFN beta o con acetato de glatirámero.

Neoplasias malignas activas, excepto carcinoma basocelular de la piel.

Interacciones

El uso concomitante con inmunosupresores o antineoplásicos puede aumentar el riesgo de infecciones; sin embargo, los ciclos cortos de esteroides para el tratamiento de recidivas no se ha asociado con un aumento de la incidencia de infecciones.

Antes de iniciar el tratamiento con natalizumab, se acepta por consenso (11) un periodo de lavado de al menos tres meses para fármacos inmunosupresores como, azatioprina, metotrexato y micofenolato de mofetilo; e incluso mayor en el caso de mitoxantrona y ciclofosfamida.

El uso de fármacos inmunosupresores después del tratamiento con natalizumab, puede requerir también un periodo de lavado; debido a que el natalizumab permanece en sangre 12 semanas después de la última dosis.

COSTE DEL TRATAMIENTO

PRINCIPIO ACTIVO	DOSIS USUAL	COSTE/28 DÍAs (PVL+IVA)	COSTE/AÑO (PVL+IVA)
Acetato de Glatirámero 20 mg Copaxone®	20 mg sc/24H	812	10.556
Interferon β-1a 30 µg Avonex®	30 µg im/semana	892	11.596
Interferon β-1a 22 µg Rebif®	22 µg sc/3 veces por semana	809	10.546
Interferon β-1a 44 µg Rebif®	44 µg sc/3 veces por semana	1.214	15.782
Interferon β-1b 8 MUI (0,25mg) Betaferon®	0.25 mg sc/48h	884	11.489
Natalizumab 300 mg Tysabri®	300 mg iv/4 semanas	1.784+coste hospitalario*	23.200+coste hospitalario*

* Debido a que el natalizumab se administra en perfusión intravenosa, habría que añadirle los costes relacionados con la administración

CONCLUSIÓN ¹²⁻¹⁴

Natalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado con mecanismo de acción preciso y distinto a los fármacos disponibles en el tratamiento de la EM.

EFICACIA: Ha mostrado ser superior a placebo, reduciendo la tasa de recaídas. No existen ensayos comparativos con IFN beta ni acetato de glatirámico; pero por comparación indirecta, parece ser más eficaz, produciendo una reducción en la tasa de recaídas superior al interferón beta y acetato de glatirámico. Al igual que los demás tratamientos disponibles, se desconoce su implicación a largo plazo en la reducción de la discapacidad.

SEGURIDAD: Natalizumab presenta en general una buena tolerabilidad, sin embargo, se han descrito 3 casos de LMP (2 ellos en pacientes con terapia combinada: natalizumab + IFN beta). Esto ha hecho que su autorización tanto por la FDA como por la EMEA, haya sido condicionada a la realización de sendos estudios de farmacovigilancia, uno en EEUU y otro en Europa (estudio TYGRIS), para intentar evitar más casos de LMP y conocer mejor su perfil de efectos adversos.

POSOLOGÍA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN: la administración mensual puede ser una ventaja, con la limitación de que debe administrarse en el hospital (administración intravenosa).

COSTE: su coste es aproximadamente el doble que el tratamiento con interferón.

Natalizumab es una alternativa para aquellos pacientes con EMRR con elevada actividad inflamatoria y/o respuesta inadecuada al tratamiento convencional. Sin embargo, hay que valorar la gravedad de la enfermedad y se recomienda cautela debido al riesgo de desarrollar LMP y el desconocimiento de otros riesgos potenciales a largo plazo; así como su elevado coste.

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo del Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Uso Hospitalario.

MIEMBROS DEL COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE USO HOSPITALARIO

- José Manuel Agud Aparicio.
- Iñigo Aizpurua Imaz.
- Pedro Aranegi Lasuen.
- M.^a José Arrizabalaga Arrizabalo.
- M.^a Victoria Egurbide Arberas.
- Julia Fernández Uría.
- Francisco Javier González Mielgo.
- Olatz Ibarra Barrueta.
- Rafael Ilardia Lorentzen.
- Carlos Martínez Martínez.
- Isabel Porrás Arregui.
- M.^a Luisa Vilella Ciriza.

Miembros consultores:

- Alfredo R-Antigüedad Zarranz.
- Javier Olascoaga Urtaza.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fox EJ. Immunopathology of multiple sclerosis. *Neurology*. 2004; 63 (Suppl 6):S3–S7.
2. Sayao A-L, Devonshire V, Tremlett H. Longitudinal follow-up of “benign” multiple sclerosis at 20 years. *Neurology*. 2007;68:496–500.
3. EMEA. European Public Assessment Report. Ficha técnica de Tysabri. 19/10/2007 Tysabri-H-C-603-N-15 [Accedido 30/01/2008]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/tysabri/tysabri.htm>
4. EMEA. European Public Assessment Report. Scientific Discussion. Tysabri. [Accedido 30/01/2008]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/tysabri/tysabri.htm>
5. EMEA. European Public Assessment Report. Conditions imposed on member states for safe and effective use 22/12/06 [Accedido 30/01/2008]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tysabri/H-603-Annex-es.pdf>
6. Polman C.H, O'Connor P.W, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. AFFIRM Study. *N Engl J Med*. 2006 ; 354 : 899-910.
7. Rudick R.A, Stuart W.H, Calabresi P.A, Confavreux C, Galetta S.L, et al. SENTINEL. Natalizumab plus IFN Beta-1a for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2006 ;354 : 911-23.
8. Miller D.H, Soon D, Fernando K.T, MacManus D.G, Barker G.J, Youstry T.A, Fischer E, O'Connor P.W, et al. MRI outcomes in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing MS. *Neurology*. 2007; 68: 1390-1401.
9. Chaudhuri A. Lesson for clinical trials from Natalizumab in multiple sclerosis. *BMJ*. 2006; 332: 416-9.
10. Panzara MA, Belcher G, Kooijmans M, Kim R, Lynn F, Bozic C. Use of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: updated safety results from TOUCH and TYGRIS. Poster P565. 23rd Congress of European Committees for Treatment and Research in Multiple Sclerosis 2007, Praga Octubre 11-14.
11. Kappos L, Bates D, Hartung HP, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol*. 2007; 6 :431-41.
12. Natalizumab 300 mg concentrate for solution for infusion (tysabri®). Scottish Medicines Consortium 2007; 329: 1-8.
13. Natalizumab for the treatment of adults with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis. National Institute for Health and Clinical Excellence (NHS). NICE technology appraisal guidance, 2007; 127: 4-21.
14. CEDAC Final Recommendation on Reconsideration and Reasons for Recommendation. CEDAC Meeting- February 21,2007; CEDAC reconsideration- April 18,2007, Notice of CEDAC Final Recommendation- April 26, 2007

ANEXO 1. ESTUDIOS

Referencia	Tipo de estudio y objetivo	Población (N, características)	Pauta de tratamiento/seguimiento	Variables de medida	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p (grupo estudio vs grupo control)	Calidad del estudio (escala Jadad)
Polman CH et al. AFFIRM 2 años. Financiado por Biogen Idec y Élan Pharmaceuticals	ECA multicéntrico, doble-ciego, comparativo frente a placebo. Inicio: 2001 Randomización 2:1 Objetivo: Confirmar la eficacia de natalizumab en EM RR y evaluar la seguridad a largo plazo	18-50 años n= 942 pacientes EM RR con al menos una recidiva en el año anterior y EDSS basal 0-5, EM demostrada por RMN. Criterios de exclusión: tratamiento con mitoxantrona o ciclofosfamida el año anterior o IFN beta, glatiramer, ciclosporina, azatioprina, metotrexato o IG iv en los 6 meses previos; tratamiento con IFN beta o glatiramer durante más de 6 meses.	(1) Natalizumab 300 mg iv cada 4 semanas (n=627) (2) Placebo (n=315). 856 (91%) completan estudio Abandonan el estudio: 8% (1) vs 10% (2) Suspenden el tratamiento: 4% (1) vs 5% (2)	V. principal: Tasa anualizada de recidivas a 1 año (análisis final) Probabilidad acumulada de progresión EDSS a 2 años V. secundaria Nº medio T2 hiperintensas nuevas o aumentadas Nº medio lesiones realizadas con gadolinio	Análisis final: 1 año: 0,27 (0,21- 0,33) vs 0,78 (0,64- 0,94) p< 0,001 Diferencia 0,51 (NNT: 2) A 2 años: 0,23(0,19- 0,28) vs 0,73 (0,62- 0,87) p< 0,001 17% vs 29% (HR 0,58; IC 0,43- 0,77; p< 0,001) Diferencia 12% (NNT= 8,3) 1,9 ± 9,2 vs 11± 15,7 a 2 años p<0,001 0,1 ± 1,4 vs 1,2± 3,9 a 2 años p<0,001	Aleatorización : 1 Doble ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 0 Total: 4 puntos
Rudick RA et al. SENTINEL 116 semanas Financiado por Biogen Idec y Élan Pharmaceuticals	ECA multicéntrico (Europa, US); doble-ciego, comparativo frente a placebo. Inicio: 2002 Randomización 1:1 Objetivo: Determinar la eficacia de añadir natalizumab a IFN beta-1a respecto a IFN beta-1a solo; y confirmar la seguridad de la asociación Comentario: Estudio suspendido 1 mes antes de lo previsto por notificación de 2 casos de LMP	18- 55 años n= 1.196. Se analizaron 1.171 por exclusión de un centro EM RR con al menos un RECIDIVA en el año anterior y EDSS basal 0-5, EM demostrada por RMN, tto con IFN beta-1a al menos durante 1 año. Criterios de exclusión: haber sido tratados con terapia modificadora de la enfermedad diferente al IFN beta 1a en los 12 meses anteriores y haber tenido recidivas en los 50 días previos a la randomización	(1) Natalizumab 300 mg iv cada 4 semanas más IFN beta-1a (Avonex®) (n=589) (2) Placebo + IFN beta-1a (n= 582) 1.003 pacientes completan 120 semanas (86%) Abandonos del estudio: 168 (14%): 12% (1), 16% (2). Suspensión del tratamiento: 64 pac: 5% (1) y 6% (2)	V. principal: Tasa anualizada de recidivas a 1 año (análisis final) Probabilidad acumulada de progresión EDSS a 2 años V. secundarias Nº medio T2 hiperintensas nuevas o aumentadas Nº medio lesiones realizadas con gadolinio	1 año: 0,38 (0,32- 0,45) vs 0,82 (0,72- 0,92) p<0,001 A 2 años: 0,34 (0,29- 0,39) vs 0,75 (0,67- 0,84) p<0,001 23% vs 29% (HR 0,76; IC 0,61- 0,96) p=0,02. AS variable mantenida durante 24 semanas no diferencia significativa (p=0,17) 0,9 ± 2,1 vs 5,4± 8,7 a 2 años p<0,001 0,1 ± 0,6 vs 0,9± 3,2 a 2 años p<0,001	Aleatorización : 1 Doble ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 0 Total: 4 puntos

(1): grupo estudio; (2): grupo control; Ac= anticuerpos; AS: análisis de sensibilidad; ECA: ensayo clínico aleatorizado; EM: Esclerosis múltiple; EDSS: Expanded Disability Status Scale (Escala de discapacidad ampliada, rango 0-10); IFN: Interferon ; IG iv: Inmunoglobulina intravenosa; LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva; RR: Remitente- recurrente.