



Data: 15/02/2016

Referència: 2016012

MR

NOTA INFORMATIVA

Tysabri: Noves recomanacions per a minimitzar el risc de leucoencefalopatia multifocal progressiva.

Tipus d'alerta: **Seguretat**

Tipus de producte: **Medicament d'ús humà**

* Acadèmia de Ciències Mèdiques i de la Salut de Catalunya i de Balears * Centre de Farmacovigilància de Catalunya * Col·legis de farmacèutics * Col·legis de metges * Dipòsits de medicaments intrahospitalaris * Serveis de farmàcia hospitalària *

Us fem arribar adjunta la Nota Informativa emesa per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) en relació a l'ús de natalizumab (Tysabri) i les noves recomanacions per a minimitzar el risc de leucoencefalopatia multifocal progressiva.



M. José Gaspar Caro
Servei d'Ordenació i Qualitat Farmacèutiques

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS

NATALIZUMAB (▼TYSABRI): NUEVAS RECOMENDACIONES PARA MINIMIZAR EL RIESGO DE LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA

Recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC)

Fecha de publicación: 12 de febrero de 2016

Categoría: MEDICAMENTOS USO HUMANO SEGURIDAD.
Referencia: MUH (FV) 01/2016

Tras la evaluación de los datos disponibles sobre el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), asociado al tratamiento con natalizumab (Tysabri®), el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) ha recomendado nuevas medidas orientadas a la detección precoz de LMP con el objetivo de mejorar su pronóstico

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa acerca de los resultados de la reciente revisión europea en relación con el riesgo de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) asociado al tratamiento con natalizumab (Tysabri®).

Tysabri® es un medicamento que contiene natalizumab, un anticuerpo humanizado recombinante anti- α 4-integrina indicado, como tratamiento modificador de la enfermedad en monoterapia, en la esclerosis múltiple remitente recidivante (EMRR) muy activa en grupos seleccionados de pacientes (consultar la [ficha técnica de Tysabri](#) para una información detallada)

La LMP es una enfermedad desmielinizante de curso subagudo o crónico que afecta a la sustancia blanca subcortical del sistema nervioso central y que está causada por un papovavirus oportunista, el virus John Cunningham (virus JC), que suele estar presente en la población general, pero que sólo origina LMP si el sistema inmunitario se encuentra debilitado. Se trata de una enfermedad rara pero grave, que puede llegar a provocar la muerte o la severa discapacidad del paciente.

Es un hecho conocido que el uso de natalizumab se encuentra asociado a un incremento del riesgo de desarrollar LMP, siendo factores de riesgo la presencia de anticuerpos frente al virus JC, una duración de tratamiento superior a dos años y el uso previo de inmunosupresores.



El análisis de datos recientes de estudios clínicos indica además lo siguiente:

- Resulta determinante poder diagnosticar la LMP en fase asintomática. Su diagnóstico precoz y tratamiento temprano limitan el grado de daño cerebral y mejoran la tasa de supervivencia.
- En aquellos pacientes con anticuerpos anti virus JC positivos a los que antes de recibir natalizumab no se les haya administrado ningún tipo de tratamiento inmunosupresor, el índice de anticuerpos y la duración del tratamiento determinan el nivel de riesgo de desarrollo de LMP. Se considera que el riesgo de LMP es bajo si el índice de anticuerpos anti virus JC es menor o igual a 0.9 y aumenta progresivamente, estando sustancialmente elevado cuando dicho índice alcanza valores superiores a 1.5 en pacientes que han estado en tratamiento con natalizumab durante más de dos años (ver anexo a esta nota).
- Se consideran pacientes de alto riesgo de desarrollar LMP asociada al tratamiento con natalizumab aquellos que:
 - Tienen anticuerpos anti virus JC positivos, llevan en tratamiento más de dos años y han recibido previamente medicación inmunosupresora.
 - Tienen un Índice de anticuerpos anti virus JC superior a 1.5, han recibido más de 2 años de tratamiento y no tienen antecedentes de tratamiento inmunosupresor previo.

Con el objeto de intentar diagnosticar precozmente la LMP en pacientes que reciben natalizumab, mejorando así su pronóstico, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recomienda a los profesionales sanitarios:

- En los pacientes con alto riesgo de desarrollar LMP, realizar una evaluación pormenorizada caso por caso, y sólo instaurar natalizumab si se considera que el beneficio esperado supera los riesgos potenciales.
- En cualquier caso, se recomienda:
 - Antes de iniciar el tratamiento con natalizumab:
 - Informar a los pacientes y/o sus cuidadores sobre el riesgo de LMP y sobre los síntomas sugestivos de la enfermedad, indicándoles que consulten inmediatamente con un médico en caso de que estos aparezcan.



- Realizar una determinación del título de anticuerpos anti virus JC y disponer de una resonancia magnética (RNM) cerebral (realizada en los tres últimos meses) con el objeto de utilizar ambas pruebas como referencia.
- Una vez iniciado el tratamiento con natalizumab:
 - Vigilar la aparición de signos y síntomas de disfunción neurológica, realizando RNM al menos anualmente. En pacientes con riesgo mayor de PML se recomienda realizar resonancias magnéticas abreviadas (p. ej. FLAIR) cada 3-6 meses.
 - Realizar determinaciones de anticuerpos cada 6 meses a los pacientes con anticuerpos anti virus JC negativos y a aquellos con un índice bajo de anticuerpos y sin tratamiento inmunosupresor previo, una vez hayan alcanzado los dos años de tratamiento.
 - Se considerará la LMP en el diagnóstico diferencial de cualquier paciente que reciba natalizumab y presente síntomas neurológicos y / o aparición de nuevas lesiones cerebrales en la resonancia magnética.
 - Siempre que se sospeche LMP, deberá suspenderse inmediatamente el tratamiento y no iniciarse de nuevo hasta que no se haya excluido este diagnóstico.
 - Después de 2 años de tratamiento se informará de nuevo al paciente sobre el riesgo de LMP.
- Una vez finalizado el tratamiento con natalizumab:
 - Deberá mantenerse el protocolo de monitorización durante 6 meses, ya que han sido notificados casos de LMP durante ese periodo de tiempo, informando a los pacientes de que deberán mantener una actitud vigilante durante este periodo.

Estas recomendaciones serán incorporadas a la Ficha Técnica y Prospecto de Tysabri. También se actualizarán los materiales informativos sobre seguridad, en los que se encontrará información detallada sobre el riesgo de PML y los datos que sustentan estas recomendaciones y que estarán disponibles en la sección CIMA de la web de la AEMPS, junto con la información del producto, y en la sección correspondiente de esta web para materiales sobre seguridad de medicamentos



Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente del Sistema Español de Farmacovigilancia, pudiéndose notificar también a través del formulario electrónico disponible en la web www.notificaRAM.es

ANEXO

Estimadores de riesgo actualizados para el desarrollo de LMP en pacientes tratados con natalizumab

Anticuerpos Anti Virus JC				
Anticuerpos Negativos				
0.1/1000 pacientes				
Anticuerpos Positivos				
Exposición a natalizumab	Estimadores de riesgo de LMP por 1000 pacientes			
	Pacientes sin Inmunsupresor previo			Pacientes con inmunsupresor previo
	Indice de anticuerpos ≤ 0.9	Indice de anticuerpos $>0.9 <1.5$	Indice de anticuerpos ≥ 1.5	
1-12 meses	0.1	0.1	0.2	0.3
13-24 meses	0.1	0.3	0.9	0.4
25-36 meses	0.2	0.8	3	4
37-48 meses	0.4	2	7	8
49-60 meses	0.5	2	8	8
61-72 meses	0.6	3	10	6