

Comunicación dirigida a profesionales sanitarios

Natalizumab (▼TYSABRI): Actualización de las medidas para minimizar el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva

Marzo 2016

Estimado Profesional Sanitario,

Biogen, de acuerdo con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), desea recordarle las medidas a adoptar para minimizar el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en los pacientes tratados con Tysabri. Asimismo deseamos informarle de nuevas medidas importantes que podrían ayudar a la identificación temprana de la LMP con el objetivo de mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Resumen

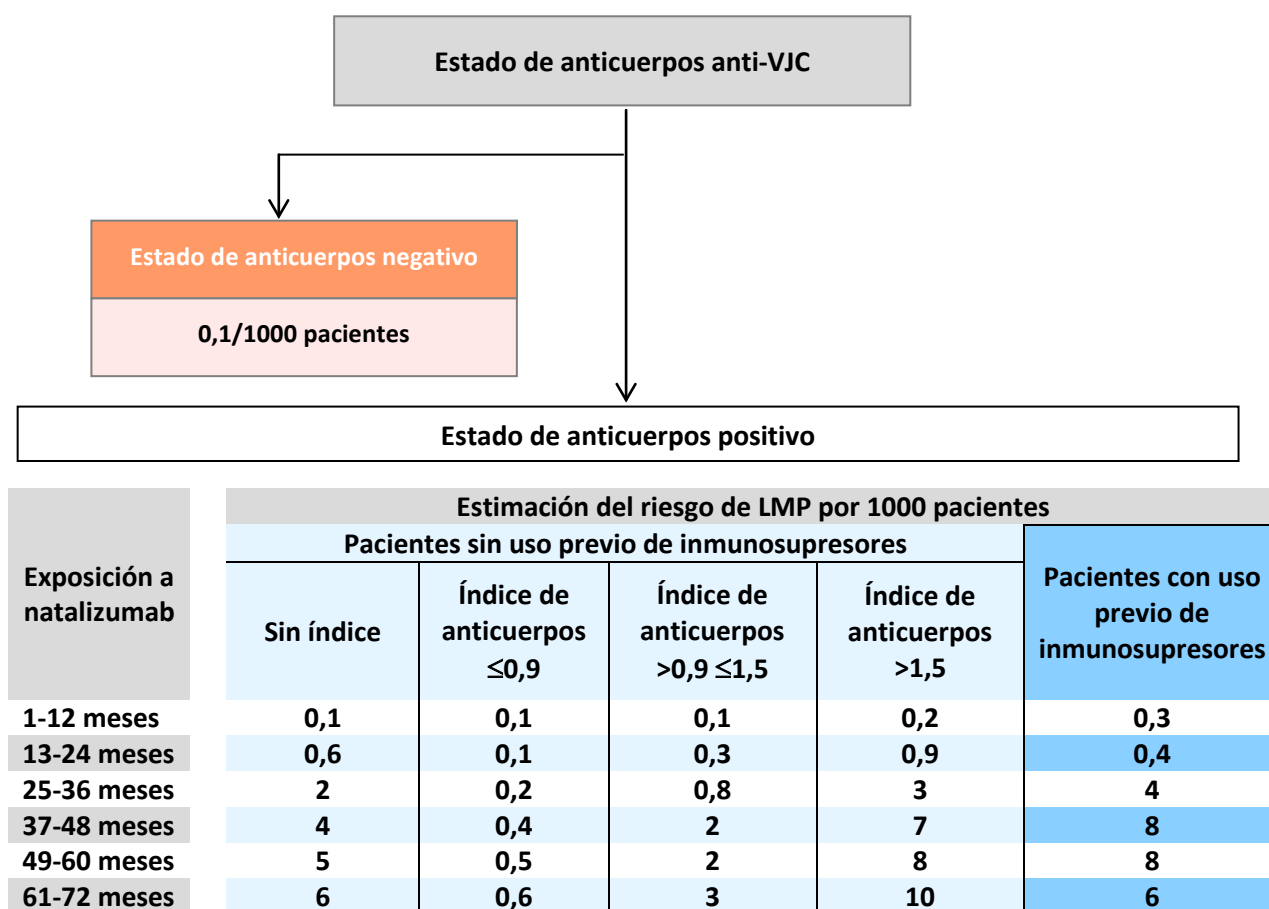
- **Análisis recientes sugieren que:**
 - **El diagnóstico precoz de la LMP se asocia a un mejor pronóstico de la enfermedad.**
 - **Los pacientes con LMP clínicamente asintomática en el momento del diagnóstico pueden presentar enfermedad unilobular en la Resonancia Magnética (RM) con mayor frecuencia que aquellos que cursan con LMP sintomática, con una tasa de supervivencia mayor y mejores resultados clínicos.**
- **En los pacientes con mayor riesgo de desarrollar LMP se debe considerar la realización de RM más frecuentes (p. ej., cada 3-6 meses) utilizando un protocolo de RM abreviado (imágenes FLAIR, ponderadas en T2 y en difusión).**
- **En los pacientes que no han recibido tratamiento inmunosupresor previo y presentan anticuerpos anti-VJC positivos, el nivel de respuesta de los anticuerpos anti-VJC (índice) está asociado al nivel de riesgo de desarrollar LMP.**
 - **La evidencia actual sugiere que el riesgo de LMP es bajo si el índice es menor o igual a 0,9 y aumenta sustancialmente cuando dicho índice alcanza valores superiores a 1,5 en pacientes que han estado en tratamiento con Tysabri durante más de 2 años.**
- **Se consideran pacientes con un mayor riesgo de desarrollar LMP aquellos que:**
 - **presentan anticuerpos anti-VJC positivos, han sido tratados con Tysabri durante más de 2 años y han recibido tratamiento inmunosupresor previo, o**
 - **tienen un índice alto de anticuerpos anti-VJC, han sido tratados con Tysabri durante más de 2 años y no han recibido tratamiento inmunosupresor previo.**
- **En los pacientes con un índice bajo de anticuerpos anti-VJC y que no han recibido tratamiento inmunosupresor previo, se recomienda repetir la determinación cada 6 meses una vez que hayan alcanzado los 2 años de tratamiento.**

Información adicional sobre este asunto de seguridad

Es un hecho conocido que el riesgo de LMP en los pacientes tratados con Tysabri es mayor en aquellos que presentan anticuerpos anti-VJC en suero, han sido expuestos previamente a tratamiento inmunosupresor y han recibido tratamiento con Tysabri durante un periodo prolongado de tiempo (especialmente durante más de 2 años).

A partir de los datos de varios estudios clínicos a gran escala se dispone de estimaciones actualizadas del riesgo de LMP en pacientes tratados con Tysabri (véase Figura 1). En el caso de los pacientes sin uso previo de inmunosupresores, la tabla incluye ahora información sobre la asociación entre el índice de anticuerpos anti-VJC y el riesgo de desarrollar LMP.

Figura 1 Estimaciones actualizadas del riesgo de LMP en pacientes tratados con Tysabri



Las estimaciones del riesgo de LMP en los pacientes con anticuerpos anti-VJC positivos se obtuvieron utilizando el método Tabla de Vida en base a la cohorte agrupada de 21.696 pacientes que participaron en los estudios clínicos STRATIFY-2, TOP, TYGRIS y STRATA. La estratificación adicional del riesgo de LMP por intervalo del índice de anticuerpos anti-VJC en el caso de los pacientes sin uso previo de inmunosupresores se obtuvo mediante la combinación del riesgo anual global y la distribución del índice de anticuerpos. El riesgo de LMP en los pacientes sin anticuerpos anti-VJC se estimó en base a los datos poscomercialización de aproximadamente 125.000 pacientes expuestos.

Se actualizarán la Ficha Técnica y Prospecto para incorporar toda esta información sobre seguridad.

Disponibilidad de las pruebas de anticuerpos anti virus JC

Biogen pone a disposición de los facultativos la prueba que permite realizar la determinación de anticuerpos anti-VJC en suero mediante el análisis validado STRATIFY JCV. Para llevar a cabo dicha determinación se debe visitar la página web www.stratifyjcv.com y registrarse, solicitando posteriormente el set de materiales para la toma de muestras STRATIFY JCV (pedidos).

Con ello, se suministrará el set de recogida de muestra completo (contiene material de recogida de muestras, formularios para la extracción e instrucciones de transporte), el cual se empleará para enviar la/s muestra/s a Unilabs Dinamarca (el envío de muestras se realiza de lunes a jueves). El transporte se puede programar a través de la propia web (ordenar recogida) o a través del número gratuito de TNT **900 838 967** para concertar la fecha de recogida de las muestras.

Adicionalmente, para consultas médicas o técnicas relacionadas puede contactar con:

- Cuestiones técnicas (solo inglés): helpdesk@unilabs.com
- Cuestiones médicas: stratifyjcvSpain@biogen.com

Información sobre prevención de riesgos (materiales informativos sobre seguridad de Tysabri)

Se va a proceder a actualizar la información sobre prevención de riesgos de natalizumab dirigida a los profesionales sanitarios para incluir recomendaciones detalladas adicionales a las expuestas en esta comunicación (puede consultar un resumen en el anexo 1). En concreto, se van a actualizar la guía “Información para el médico y directrices para el manejo de pacientes” así como los Formularios de Inicio y Continuación del Tratamiento, y se va a introducir un Formulario de Discontinuación del Tratamiento. En relación con la información para los pacientes, la Tarjeta de Información dirigida a los mismos también será objeto de actualización.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Los profesionales sanitarios deben notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada al uso de Tysabri al Sistema Español de Farmacovigilancia a través del Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente, http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir_serfv.pdf, o bien a través del formulario electrónico disponible en <http://www.notificaRAM.es>. Adicionalmente también se pueden notificar al Departamento de Farmacovigilancia de Biogen: tlf: 608224176, correo electrónico: safety.spain@biogen.com.

Punto de contacto de la compañía

Para mayor información sobre el contenido de esta carta puede ponerse en contacto con Biogen Spain, S.L a través del siguiente número de teléfono 91 310 7110 o del correo electrónico medinfoSpain@biogen.com.

Atentamente,

Marta Valente
Director Médico
Biogen Spain, S.L.

(▼) Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

Anexo 1

Se recomienda adoptar las siguientes medidas para minimizar el riesgo de LMP asociado al tratamiento con Tysabri:

○ **Antes de iniciar el tratamiento:**

- Informar a los pacientes y/o sus cuidadores sobre el riesgo de LMP y sobre los síntomas sugestivos de la enfermedad, utilizando el Formulario de Inicio del Tratamiento. Asimismo se les explicará la importancia de consultar inmediatamente con un médico en caso de que tales síntomas aparezcan.
- Realizar una determinación del título de anticuerpos anti-VJC y una resonancia magnética (RM) cerebral si no se dispone de una reciente (3 últimos meses), con el objeto de utilizar ambas pruebas como referencia.

○ **Durante el tratamiento:**

- Monitorizar clínicamente a los pacientes a intervalos regulares para detectar la aparición de nuevos signos y/o síntomas de disfunción neurológica (p. ej., síntomas motores, cognitivos o psiquiátricos).
- Realizar una RM cerebral completa al menos una vez al año mientras dure el tratamiento.
- Considerar la LMP en el diagnóstico diferencial de cualquier paciente que presente síntomas neurológicos y/o lesiones cerebrales nuevas en la RM. Téngase en cuenta que se han notificado casos de LMP asintomática en base a la RM y los resultados positivos para ADN del VJC en el líquido cefalorraquídeo (LCR).
- Realizar determinación de anticuerpos anti-VJC cada 6 meses en los pacientes con anticuerpos anti-VJC negativos. En aquellos que presenten índices bajos de anticuerpos y que no hayan recibido tratamiento inmunosupresor previo se recomienda repetir la determinación cada 6 meses una vez que hayan alcanzado los 2 años de tratamiento.
- Tras 2 años de tratamiento, se debe informar de nuevo a los pacientes sobre el riesgo de LMP asociado a la administración de Tysabri .

En el caso de pacientes con un mayor riesgo de desarrollar LMP:

Se debe considerar la realización de RM cerebrales más frecuentes (p. ej., cada 3-6 meses) utilizando un protocolo de RM abreviado (imágenes FLAIR, ponderadas en T2 y en difusión); la detección precoz de la LMP en los pacientes asintomáticos se asocia a mejor pronóstico de la leucoencefalopatía.

- En caso de sospecha de LMP, el protocolo de RM se debe ampliar para incluir imágenes ponderadas en T1 y realizadas con contraste y se debe considerar analizar el LCR para detectar la presencia de ADN del VJC mediante pruebas de PCR ultrasensibles.
- En ocasiones, en particular en pacientes con lesiones pequeñas, se han observado en las RM casos de LMP que afecta únicamente a la sustancia gris.

Si se sospecha de LMP en cualquier momento:

- Interrumpir el tratamiento con Tysabri y realizar las pruebas complementarias adecuadas hasta descartar la LMP.

Una vez finalizado el tratamiento:

- Informar a los pacientes y/o sus cuidadores de que deberán mantener una actitud vigilante frente al riesgo de LMP hasta 6 meses después de suspender el tratamiento, utilizando el Formulario de Discontinuación del Tratamiento.
- Mantener el protocolo existente de monitorización mediante RM durante otros 6 meses, ya que se han identificado casos de LMP en pacientes durante este periodo de tiempo tras finalizar el tratamiento.