

25/04/2016
EMA/266665/2016

La EMA confirma las recomendaciones para minimizar el riesgo de LMP, una infección cerebral, con Tysabri

Se deberá considerar la realización de resonancias magnéticas más frecuentes en los pacientes expuestos a un mayor riesgo

El 16 de febrero de 2016, la EMA finalizó su revisión del riesgo conocido de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) con el medicamento para la esclerosis múltiple Tysabri (natalizumab) y confirmó las recomendaciones iniciales¹ dirigidas a minimizar el riesgo.

La LMP es una infección cerebral rara causada por el virus John Cunningham (JC). Este virus es muy frecuente entre la población en general y normalmente es inofensivo; sin embargo, puede dar lugar a LMP en personas cuyo sistema inmunitario está debilitado. Los síntomas más frecuentes de LMP son debilidad progresiva, dificultades en el habla y en la comunicación, cambios en la visión y en ocasiones cambios en el estado de ánimo o en la conducta. La LMP es una patología muy grave que puede dar lugar a discapacidad grave o muerte.

Estudios recientes sugieren que la detección y el tratamiento tempranos de la LMP cuando la enfermedad es asintomática (todavía está en los estadios iniciales y no muestra ningún síntoma) pueden mejorar los resultados de los pacientes. Los casos asintomáticos de LMP pueden detectarse con resonancias magnéticas (RM) y los expertos en el área de RM y esclerosis múltiple concuerdan en que unos protocolos de RM más sencillos (que habiliten procedimientos más breves y limiten también la carga para los pacientes sometidos a las resonancias) permiten la identificación de las lesiones de LMP. Todos los pacientes que toman Tysabri se deben someter a RM completas al menos una vez al año, pero basándose en los nuevos datos, la EMA ha recomendado que en el caso de los pacientes con mayor riesgo de LMP se considere la realización de RM más frecuentes (p. ej. cada entre 3 y 6 meses), utilizando protocolos más sencillos. Si se localizan lesiones que indiquen la presencia de LMP, el protocolo de RM se deberá ampliar para incluir 'RM ponderadas en T1 con realce por contraste' y se deberá considerar la realización de pruebas en el líquido cefalorraquídeo para detectar la presencia del virus JC.

Nuevos datos procedentes de estudios clínicos a gran escala indican también que, en pacientes a los que no se ha tratado con inmunosupresores (medicamentos que reducen la actividad del sistema inmunitario) antes de comenzar con Tysabri, el nivel de anticuerpos en sangre contra el virus JC ('índice de anticuerpos') guarda relación con el nivel de riesgo de LMP. A la luz de las nuevas pruebas, se considera que los pacientes presentan un mayor riesgo de desarrollar LMP si:

¹ [Recomendaciones del PRAC](#) publicadas en 11 de febrero de 2016

- han dado un resultado positivo en una prueba de virus JC y
- han recibido tratamiento con Tysabri durante más de 2 años y
- han utilizado un inmunosupresor antes de comenzar con Tysabri o no han utilizado inmunosupresores y presentan un elevado índice de anticuerpos contra el virus JC.

En estos pacientes, solo deberá mantenerse el tratamiento con Tysabri si los beneficios superan a los riesgos.

Si se sospecha la existencia de LMP en cualquier momento, se debe interrumpir el tratamiento con Tysabri hasta que haya quedado excluida la posibilidad de LMP.

Las recomendaciones de la EMA se basan en una revisión inicial efectuada por su Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC). Las recomendaciones del PRAC fueron enviadas al Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), que las confirmó y adoptó su dictamen definitivo. El dictamen del CHMP se envió a continuación a la Comisión Europea, que emitió una decisión definitiva jurídicamente vinculante y válida para toda la UE.

Información destinada a los pacientes

- Se sabe que la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP, una infección cerebral grave) es un riesgo poco frecuente del medicamento para la esclerosis múltiple Tysabri. Se han publicado nuevas recomendaciones que pueden contribuir a la detección temprana de la LMP y a mejorar los resultados en los pacientes.
- Su riesgo de LMP depende de varios factores, como el hecho de que presente anticuerpos contra el virus JC en la sangre (un signo de que ha estado expuesto al virus que provoca la LMP) y cuál es su nivel, durante cuánto tiempo ha recibido tratamiento con Tysabri y si ha recibido tratamiento o no con medicamentos que supriman su sistema inmunitario antes de comenzar con Tysabri. Su médico le podrá aconsejar sobre el riesgo de desarrollar LMP, teniendo en cuenta estos factores.
- Antes de iniciar el tratamiento con Tysabri, y a continuación con regularidad durante el tratamiento, su médico realizará análisis de sangre para medir el nivel de anticuerpos frente al virus JC, así como RM a fin de supervisar su patología. Su médico también comprobará los signos y síntomas que indiquen la presencia de LMP. Estas pruebas pueden realizarse con más frecuencia si se considera que usted presenta un mayor riesgo de LMP.
- Si se sospecha la existencia de LMP, su médico interrumpirá el tratamiento con Tysabri hasta que pueda descartarse la LMP.
- Los síntomas de LMP pueden ser similares a los de un ataque de esclerosis múltiple e incluyen debilidad progresiva, dificultades del habla y la comunicación, problemas de visión y a veces cambios en el estado de ánimo o en la conducta. Si cree que su enfermedad está empeorando o aprecia cualquier síntoma inusual al usar Tysabri o durante los 6 meses después de interrumpir el tratamiento con Tysabri, consulte a su médico lo antes posible.
- En la tarjeta de alerta para el paciente que le ha entregado su médico se incluye información adicional sobre el riesgo de LMP con Tysabri. Es importante que lea esta tarjeta atentamente. Lleve esta tarjeta consigo y asegúrese de que su pareja o su cuidador conoce su contenido.
- Si tiene alguna duda o pregunta, consulte a su médico, enfermero o farmacéutico.

Información destinada a los profesionales sanitarios

Los factores de riesgo conocidos para el desarrollo de LMP en pacientes tratados con Tysabri son la presencia de anticuerpos contra el virus JC, el tratamiento con Tysabri durante más de dos años y el uso anterior de inmunosupresores. Los datos agrupados de estudios clínicos de a gran escala indican que, en pacientes que no han empleado anteriormente inmunosupresores, el nivel de respuesta de anticuerpos frente al virus JC (índice) guarda relación con el nivel de riesgo de LMP. Basándose en estos datos, se dispone de estimaciones actualizadas sobre el riesgo de LMP² en pacientes con un resultado positivo de anticuerpos contra el JC tratados con Tysabri, tal y como se muestra en la Tabla 1 a continuación:

Tabla1: Estimaciones del riesgo de LMP por 1.000 pacientes en pacientes con un resultado positivo de anticuerpos frente al virus JC*

Duración del tratamiento con Tysabri	Sin uso anterior de inmunosupresores				Uso anterior de inmunosupresores
	Sin valor del índice	Índice de 0,9 o menos	Índice de 0,9 a 1,5	Índice de más de 1,5	
1-12 meses	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13-24 meses	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
25-36 meses	2	0,2	0,8	3	4
37-48 meses	4	0,4	2	7	8
49-60 meses	5	0,5	2	8	8
61-72 meses	6	0,6	3	10	6

*De la información para el médico de Tysabri y de las directrices de tratamiento

Las estimaciones actualizadas del riesgo que aparecen arriba muestran que el riesgo de desarrollar LMP es pequeño e inferior a lo que se había estimado anteriormente, con valores del índice de anticuerpos de 0,9 o menos, y que aumenta considerablemente en pacientes con valores del índice por encima de 1,5 que han recibido tratamiento con Tysabri durante más de 2 años. En pacientes que dieron un resultado negativo de anticuerpos frente al virus JC, la estimación del riesgo de LMP permanece sin cambios con un valor de 0,1 por cada 1.000 pacientes.

La información para el médico y las directrices de tratamiento de Tysabri actualizadas incluirán información más detallada sobre la estratificación del riesgo, el diagnóstico y el tratamiento de la LMP.

Los profesionales sanitarios deberán seguir estas recomendaciones:

- Antes de iniciar el tratamiento con Tysabri, se deberá advertir a pacientes y a cuidadores sobre el riesgo de LMP. Se deberá indicar a los pacientes que acudan al médico si piensan que su enfermedad está empeorando o si notan cualquier síntoma nuevo o inusual.
- Antes de comenzar el tratamiento, deberá disponerse de una RM de base (generalmente en un plazo de 3 meses) como referencia, y se deberá realizar un test basal de anticuerpos frente al VJC para respaldar la estratificación del riesgo de LMP.

² Las estimaciones del riesgo de LMP se obtuvieron utilizando el método de tabla de vida basándose en una cohorte agrupada de 21.696 pacientes que participaron en los estudios clínicos STRATIFY-2, TOP, TYGRIS y STRATA. Se realizó una mayor estratificación del riesgo de LMP mediante intervalos del índice de anticuerpos frente al virus JC en pacientes sin uso anterior de inmunosupresores, combinando el riesgo anual global con la distribución del índice de anticuerpos.

- Durante el tratamiento con Tysabri se deberá monitorizar a los pacientes a intervalos regulares para detectar signos y síntomas de una nueva alteración neurológica y se deberá realizar una RM cerebral completa al menos una vez al año durante todo el tiempo que dure el tratamiento.
- En el caso de los pacientes con un mayor riesgo de LMP, se deberá analizar la conveniencia de realizar RM más frecuentes (p. ej. cada 3-6 meses) utilizando un protocolo abreviado (p. ej. FLAIR, ponderada en T2 o ponderada en difusión), ya que la detección temprana de la LMP en pacientes asintomáticos se asocia a unos mejores resultados de la LMP.
- Se deberá estudiar la realización de LMP en el diagnóstico diferencial de cualquier paciente que presente síntomas neurológicos y/o nuevas lesiones cerebrales en la RM. Se han comunicado casos de LMP asintomática basándose en la RM y en resultados positivos de ADN del virus JC en el LCR.
- Si se sospecha la existencia de LMP, el protocolo de RM se deberá ampliar para incluir resonancia ponderada en T1 con realce por contraste y se deberán considerar la conveniencia de tests de LCR para detectar la presencia de ADN del virus JC utilizando una RCP ultrasensible.
- Si se sospecha en cualquier momento la existencia de LMP, se debe interrumpir el tratamiento con Tysabri hasta que se haya excluido la posibilidad de LMP.
- Se deberán realizar pruebas de anticuerpos frente al virus JC cada 6 meses en pacientes con resultados de anticuerpos negativos. Los pacientes que presentan bajos valores del índice y no tienen antecedentes de un uso anterior de inmunosupresores deberán someterse también a pruebas cada 6 meses, una vez que alcancen los 2 años de tratamiento.
- Al cabo de 2 años de tratamiento, será necesario volver a informar a los pacientes sobre el riesgo de LMP con Tysabri.
- Se aconsejará a los pacientes y cuidadores que permanezcan vigilantes ante el riesgo de LMP hasta 6 meses después de abandonar el tratamiento con Tysabri.

Más información sobre el medicamento

Tysabri es un medicamento utilizado para el tratamiento de adultos con esclerosis múltiple (EM) muy activa, una enfermedad neurológica en la que una inflamación destruye las vainas protectoras que rodean a las células nerviosas. Tysabri se utiliza en el tipo de EM conocido como EM 'recidivante-remitente', en la que el paciente sufre ataques (recaídas) entre períodos sin síntomas (remisiones). Se utiliza cuando la enfermedad ha dejado de responder al beta-interferón o acetato de glatiramer (otros tipos de medicamento utilizados en la EM), o es severa y empeora rápidamente.

El principio activo de Tysabri, natalizumab, es un anticuerpo monoclonal (un tipo de proteína) que se ha creado para reconocer y acoplarse a una parte específica de una proteína denominada 'α4β1 integrina'. Esta proteína se encuentra en la superficie de la mayoría de leucocitos (los glóbulos blancos de la sangre que intervienen en el proceso inflamatorio). Al acoplarse a la integrina, el natalizumab evita que los leucocitos pasen de la sangre al cerebro, con lo que se reduce la inflamación y la lesión nerviosa causada por la EM.

Tysabri fue autorizado en la Unión Europea en junio de 2006.

Más información sobre el procedimiento

La revisión de Tysabri se inició el 7 de mayo de 2015 a petición de la Comisión Europea, de conformidad con el Artículo 20 del Reglamento (CE) n.º 726/2004.

La revisión fue realizada en primer lugar por el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC), el comité responsable de evaluar los problemas de seguridad en los medicamentos de uso humano, que formuló una serie de recomendaciones. Las recomendaciones del PRAC se enviaron al Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), el responsable de todas las cuestiones relativas a los medicamentos de uso humano, que adoptó el dictamen definitivo de la Agencia.

El dictamen del CHMP se remitió a la Comisión Europea, que emitió una decisión final legalmente vinculante para todos los Estados miembros de la UE el 25/04/2016.

Datos de contacto de nuestra oficina de prensa

Monika Benstetter

Tel. +44 (0)20 3660 8427

Correo electrónico: press@ema.europa.eu