



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

25/04/2016
EMA/266665/2016

A EMA confirma as recomendações para minimizar o risco da infeção cerebral LMP com Tysabri

Deve considerar-se a realização mais frequente de exames de IRM para os doentes de maior risco

Em 25 de fevereiro de 2016, a EMA concluiu a sua revisão acerca do risco conhecido de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) com o medicamento para a esclerose múltipla Tysabri (natalizumab) e confirmou as recomendações iniciais¹ destinadas a minimizar este risco.

A LMP é uma infeção cerebral rara causada pelo vírus John Cunningham (JC). Este vírus é muito frequente na população geral e, normalmente, é inofensivo; contudo, pode levar a LMP em pessoas cujo sistema imunitário esteja enfraquecido. Os sintomas mais comuns de LMP são fraqueza progressiva, dificuldades do discurso e de comunicação, alterações da visão e, por vezes, alterações do humor ou do comportamento. A LMP é uma doença muito grave que pode levar a incapacidade grave ou à morte.

Estudos recentes sugerem que a deteção precoce e o tratamento da LMP quando a doença é assintomática (ainda se encontra nas fases iniciais e não apresenta sintomas) poderão melhorar os resultados dos doentes. Os casos assintomáticos de LMP podem ser detetados em exames de IRM e os especialistas na área da IRM e da esclerose múltipla concordam que protocolos simplificados de IRM (que possibilitam procedimentos mais curtos e também limitam o fardo para os doentes submetidos aos exames) permitem a identificação de lesões de LMP. Todos os doentes que se encontrem a tomar Tysabri devem ser submetidos a exames completos de IRM pelo menos uma vez por ano, mas, com base nos novos dados, a EMA recomendou que, para os doentes com maior risco de LMP, devem ser considerados exames de IRM mais frequentes (p. ex., a cada 3-6 meses) utilizando protocolos simplificados. Caso sejam descobertas lesões sugestivas de LMP, o protocolo de IRM deve ser alargado para incluir «IRM ponderada em T1 com utilização de contraste» e deve considerar-se a análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) relativamente à presença do vírus JC.

Novos dados de estudos clínicos de grandes dimensões também sugerem que, em doentes que não foram tratados com imunossupressores (medicamentos que reduzem a atividade do sistema imunitário) antes de iniciar o Tysabri, o nível sanguíneo de anticorpos contra o vírus JC («índice de anticorpos») está relacionado com o nível de risco de LMP. À luz dos novos dados, considera-se que os doentes estão em maior risco de desenvolverem LMP se:

¹ [Recomendações do PRAC](#) emitidas em 11 de fevereiro de 2016



- tiverem testado positivo para o vírus JC; e
- tiverem sido tratados com Tysabri durante mais de 2 anos; e
- tiverem utilizado um imunossupressor antes de iniciar o Tysabri, ou não tiverem utilizado imunossupressores e tiverem um elevado índice de anticorpos contra o vírus JC.

Nesses doentes, o tratamento com Tysabri só deve ser continuado se os benefícios forem superiores aos riscos.

Caso, em qualquer altura, se suspeite de LMP, o tratamento com Tysabri deve ser interrompido até que se tenha excluído a possibilidade de LMP.

As recomendações da EMA baseiam-se numa revisão inicial pelo seu Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC). As recomendações do PRAC foram enviadas para o Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP), que as confirmou e adotou o seu parecer final. O parecer do CHMP foi então enviado para a Comissão Europeia, a qual emitiu uma decisão juridicamente vinculativa válida para toda a União Europeia (UE).

Informações para os doentes

- A leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP, uma infeção cerebral grave) é conhecida por ser um risco pouco frequente com o medicamento para a esclerose múltipla Tysabri. Foram emitidas novas recomendações que poderão ajudar à deteção precoce da LMP e a melhorar os resultados dos doentes.
- O seu risco de LMP depende de vários fatores, tais como se tem anticorpos contra o vírus JC no seu sangue (um sinal de que foi exposto ao vírus que causa a LMP) e qual o seu nível, durante quanto tempo foi tratado com Tysabri e se foi ou não tratado com medicamentos que suprimem o seu sistema imunitário antes de iniciar o Tysabri. Considerando estes fatores, o seu médico estará em condições de o aconselhar sobre o seu risco de desenvolver LMP.
- Antes de iniciar o tratamento com Tysabri e depois numa base regular durante o tratamento, o seu médico irá efetuar análises ao sangue para medir o nível de anticorpos contra o vírus JC e exames de IRM para monitorizar o seu estado. O seu médico também irá verificar se existem sinais e sintomas sugestivos de LMP. Estas análises poderão ser efetuadas mais frequentemente, caso se considere que tem um maior risco de LMP.
- Em caso de suspeita de LMP, o seu médico irá interromper o tratamento com Tysabri até que se possa excluir a possibilidade de LMP.
- Os sintomas de LMP podem ser semelhantes aos de um ataque de esclerose múltipla e incluem fraqueza progressiva, dificuldades do discurso e de comunicação, problemas de visão e, por vezes, alterações do humor ou do comportamento. Se pensa que a sua doença está a piorar ou se notar algum sintoma novo ou não habitual enquanto estiver a utilizar Tysabri e durante até 6 meses após interromper o Tysabri, fale com o seu médico o mais rapidamente possível.
- No Cartão de Advertência do Doente que lhe foi fornecido pelo seu médico estão incluídas mais informações sobre o risco de LMP com Tysabri. É importante que leia esse cartão com atenção. Mantenha esse cartão consigo e certifique-se de que o seu parceiro ou prestador de cuidados tem conhecimento do seu conteúdo.
- Caso tenha alguma questão ou preocupação, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

Informações para os profissionais de saúde

Os fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento de LMP em doentes tratados com Tysabri são a presença de anticorpos contra o vírus JC, tratamento com Tysabri durante mais de dois anos e o uso prévio de imunossuppressores. Os dados agrupados de estudos clínicos de grandes dimensões sugerem que, em doentes sem uso prévio de imunossuppressores, o nível de resposta (índice) de anticorpos antivírus JC está relacionado com o nível de risco de LMP. Com base nestes dados, estão disponíveis estimativas do risco atualizadas para LMP² em doentes positivos para anticorpos contra o vírus JC tratados com Tysabri, como mostrado no quadro 1 abaixo:

Quadro 1: Estimativas do risco de LMP por 1 000 doentes em doentes positivos relativamente a anticorpos antivírus JC (*)

Duração da utilização de Tysabri	Sem uso prévio de imunossuppressores				Com uso prévio de imunossuppressores
	Sem valor de índice	Índice de 0,9 ou inferior	Índice de 0,9 a 1,5	Índice superior a 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

(*) Fonte: Informações para os Médicos e Orientações para o Tratamento de Tysabri

As estimativas de risco atualizadas acima apresentadas mostram que o risco de desenvolver LMP é pequeno e menor do que o anteriormente estimado, para valores do índice de anticorpos de 0,9 ou inferiores, aumentando substancialmente em doentes com valores do índice de anticorpos superiores a 1,5 que tenham sido tratados com Tysabri durante mais de 2 anos. Em doentes com resultados negativos para anticorpos contra o vírus JC, a estimativa do risco de LMP permanece inalterada em 0,1 por 1 000 doentes.

Será incluída informação mais detalhada sobre a estratificação do risco, o diagnóstico e o tratamento da LMP nas Informações para os Médicos e Orientações para o Tratamento atualizadas do Tysabri.

Os profissionais de saúde devem seguir estas recomendações:

- Antes de iniciar o tratamento com Tysabri, os doentes e os prestadores de cuidados devem ser aconselhados sobre o risco de LMP. Os doentes devem ser instruídos a procurarem

² As estimativas do risco de LMP foram derivadas utilizando o método da tabela de vida baseado na coorte agrupada de 21 696 doentes que participaram nos estudos clínicos STRATIFY-2, TOP, TYGRIS e STRATA. Uma estratificação adicional do risco de LMP em função do intervalo de índice de anticorpos antivírus JC para doentes sem uso prévio de imunossuppressores foi derivada da combinação do risco global anual com a distribuição do índice de anticorpos.

aconselhamento médico se pensarem que a sua doença está a piorar ou se notarem algum sintoma novo ou não habitual.

- Antes de iniciar o tratamento, deve estar disponível uma IRM basal (geralmente com menos de 3 meses) como referência, devendo ser efetuada uma análise basal de anticorpos anti-JCV para suportar a estratificação do risco de LMP.
- Durante o tratamento com Tysabri, os doentes devem ser monitorizados a intervalos regulares relativamente a sinais e sintomas de nova disfunção neurológica, devendo ser efetuada uma IRM cerebral completa pelo menos uma vez por ano enquanto o tratamento estiver em curso.
- Para os doentes com maior risco de LMP, devem ser consideradas IRM mais frequentes (p. ex., a cada 3-6 meses) utilizando um protocolo abreviado (p. ex., FLAIR, ponderação em T2 e imagiologia com ponderação em difusão), pois uma deteção mais precoce da LMP em doentes assintomáticos está associada a melhores resultados da LMP.
- Deve considerar-se a LMP no diagnóstico diferencial de qualquer doente que apresente sintomas neurológicos e/ou novas lesões cerebrais na IRM. Foram notificados casos de LMP assintomática com base na IRM e em resultados positivos de ADN do vírus JC no LCR.
- Em caso de suspeita de LMP, o protocolo de IRM deve ser alargado para incluir imagens com ponderação em T1 contrastadas, devendo considerar-se a análise do LCR relativamente à presença de ADN do vírus JC através de PCR ultrasensível.
- Caso, em qualquer altura, se suspeite de LMP, o tratamento com Tysabri deve ser interrompido até que se tenha excluído a possibilidade de LMP.
- A análise dos anticorpos antivírus JC deve ser efetuada a cada 6 meses em doentes com resultado negativo para anticorpos. Os doentes que tenham valores baixos do índice e não tenham antecedentes de uso de imunossupressores também devem ser reanalisados a cada 6 meses assim que atingirem os 2 anos de tratamento.
- Após os 2 anos de tratamento, os doentes devem ser novamente informados acerca do risco de LMP com Tysabri.
- Os doentes e os prestadores de cuidados devem ser aconselhados a continuarem vigilantes relativamente ao risco de LMP durante até 6 meses após a descontinuação do Tysabri.

Informações adicionais acerca do medicamento

O Tysabri é um medicamento utilizado no tratamento de adultos com esclerose múltipla (EM) altamente ativa, uma doença dos nervos na qual a inflamação destrói a bainha protetora que envolve as células nervosas. O Tysabri é utilizado no tipo de EM conhecido como EM «recidivante-remitente», quando o doente tem ataques (recidivas) entre os períodos sem sintomas (remissões). É utilizado quando a doença não responde ao tratamento com interferão beta ou acetato de glatirâmero (outros tipos de medicamentos utilizados na EM), ou é grave e está a piorar rapidamente.

A substância ativa do Tysabri, o natalizumab, é um anticorpo monoclonal (um tipo de proteína) que foi concebido para reconhecer e se ligar a uma parte específica de uma proteína designada «integrina $\alpha 4\beta 1$ ». Esta proteína é encontrada na superfície da maioria dos leucócitos (os glóbulos

brancos do sangue que estão envolvidos no processo inflamatório). Ao ligar-se à integrina, o natalizumab impede os leucócitos de passarem do sangue para o cérebro, reduzindo, desse modo, a inflamação e os danos nos nervos provocados pela EM.

O Tysabri foi autorizado na União Europeia em junho de 2006.

Informações adicionais acerca do procedimento

A revisão do Tysabri foi iniciada em 7 de maio de 2015, na sequência de um pedido da Comissão Europeia, nos termos do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004.

A revisão foi realizada, num primeiro tempo, pelo Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC), o comité responsável pela avaliação das questões de segurança dos medicamentos para uso humano, que formulou um conjunto de recomendações. As recomendações do PRAC foram então enviadas para o Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP), responsável pelas questões relativas aos medicamentos para uso humano, o qual adotou o parecer final da Agência.

O parecer do CHMP foi remetido para a Comissão Europeia, a qual emitiu uma decisão final juridicamente vinculativa, aplicável em todos os Estados-Membros da UE, em 25/04/2016.

Contactar a nossa assessora de imprensa

Monika Benstetter

Tel.: +44 (0)20 3660 8427

Endereço eletrónico: press@ema.europa.eu