

## Circular Informativa

---

N.º 034/CD/550.20.001

Data: 29/02/2016

Assunto: **Tysabri (natalizumab) – Confirmação das recomendações de minimização do risco de LMP**

Para: Divulgação geral

Contacto: Centro de Informação do Medicamento e dos Produtos de Saúde (CIMI); Tel. 21 798 7373; Fax: 21 111 7552; E-mail: [cimi@infarmed.pt](mailto:cimi@infarmed.pt); Linha do Medicamento: 800 222 444

---

O Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) da Agência Europeia do Medicamento (EMA) confirmou as recomendações para minimizar o risco conhecido de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) associado ao medicamento Tysabri (natalizumab), indicado no tratamento de esclerose múltipla, divulgadas na [Circular Informativa n.º 021/CD/100.20.200, de 16/02/2016](#).

A LMP é uma infeção cerebral rara e muito grave causada pelo vírus John Cunningham (JC) que pode causar incapacidade grave e morte.

Assim, a EMA e o INFARMED, I.P. recomendam e informam o seguinte:

### Profissionais de saúde

- Os fatores de risco conhecidos de desenvolver LMP em doentes tratados com Tysabri são:
  - a presença de anticorpos contra o vírus JC;
  - a duração do tratamento com Tysabri superior a 2 anos;
  - a utilização prévia de medicamentos imunossupressores.
- Os dados de ensaios clínicos sugerem que, em doentes que nunca usaram imunossupressores, o nível de resposta dos anticorpos contra o vírus JC (“índice”) está relacionado com o nível de risco de LMP. De acordo com esta informação, o risco estimado de LMP<sup>1</sup> em doentes positivos para o anticorpo contra o vírus JC, tratados com Tysabri foi atualizado conforme descrito na tabela seguinte (tabela 1):

---

<sup>1</sup> A estimativa do risco de LMP foi obtida através do método da tabela de vida baseada em 21.696 doentes que participaram nos ensaios clínicos STRATIFY-2, TOP, TYGRIS e STRATA. A estratificação do risco de LMP pelo índice de anticorpos contra o vírus JC em doentes que não utilizaram previamente imunossupressores foi obtida a partir da combinação do risco global anual com a distribuição do índice de anticorpos.

| Duração do tratamento com Tysabri | Ausência de utilização prévia de imunossuppressores |                   |                             |                | Utilização prévia de imunossuppressores |
|-----------------------------------|---|-------------------|-----------------------------|----------------|---|
|                                   | Ausência de valor de índice                         | Índice $\leq 0,9$ | Índice $> 0,9$ e $\leq 1,5$ | Índice $> 1,5$ |   |
| 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                                       |

Tabela 1 - Estimativa do risco de LMP por 1000 doentes, em doentes com anticorpos contra o vírus JC

- As evidências atuais sugerem que o risco de LMP é baixo para valores de índice  $\leq 0,9$  e aumenta substancialmente em doentes com valores de índice  $> 1,5$ , que tenham sido tratados com Tysabri durante mais de 2 anos. Em doentes sem anticorpos contra o vírus JC, o risco de LMP permanece inalterado, sendo de 0,1 por 1000 doentes.
- Antes do início do tratamento com Tysabri, os doentes e os seus cuidadores de saúde devem ser informados sobre o risco de LMP. Os doentes devem ser aconselhados a consultar o médico se suspeitarem que a doença se está agravar, se tiverem novos sintomas ou sintomas invulgares.
- Antes de iniciar o tratamento com Tysabri, deve ser realizada uma ressonância magnética (de preferência em 3 meses) para referência e a pesquisa de anticorpos contra o vírus JC, para estratificação do risco de LMP.
- Durante o tratamento os doentes devem ser monitorizados regularmente, para deteção de sinais e sintomas de novas disfunções neurológicas e, pelo menos anualmente, deve ser realizado uma ressonância magnética ao cérebro.
- Em doentes com níveis de risco superiores de LMP devem ser realizadas ressonâncias magnéticas com maior frequência (a cada 3-6 meses), podendo considerar-se protocolos

abreviados (*FLAIR*, *T2-weighted*, e *DWI*), pois a deteção precoce de LMP em doentes assintomáticos está associada a uma melhor evolução da doença.

- A LMP deve ser considerada no diagnóstico diferencial de todos os doentes que apresentem sintomas neurológicos e/ou novas lesões cerebrais na ressonância magnética. Foram notificados casos assintomáticos de LMP com base na ressonância magnética e presença de ADN do vírus JC no líquido cefalorraquidiano (LCR).
- Em caso de suspeita de LMP, o protocolo da ressonância magnética deve incluir imagens ponderadas em T1 realçadas por contraste e pesquisa da presença de ADN do vírus JC no LCR, usando técnicas sensíveis como a da reação em cadeia da polimerase (PCR).
- Em caso de suspeita de LMP, o tratamento com Tysabri deve ser interrompido até que o diagnóstico de LMP seja excluído.
- Em doentes com resultado negativo para pesquisa de anticorpos contra o vírus JC, o teste deve ser repetido a cada 6 meses. Doentes que tenham valores de índice baixos e que não tenham usado previamente imunossuppressores, devem também realizar o teste a cada 6 meses quando o tratamento atingir 2 anos de duração.
- Após 2 anos de tratamento, os doentes devem voltar a ser informados sobre o risco de LMP associado ao medicamento.
- Os doentes e os seus cuidadores devem ser aconselhados a permanecer vigilantes para o risco de LMP durante 6 meses após terminarem o tratamento.

## Doentes

- A ocorrência de LMP é um risco raro associado ao medicamento Tysabri.
- Contudo, com as novas recomendações é possível detetá-la precocemente e melhorar a sua evolução.
- Antes de iniciar e durante o tratamento com Tysabri, é necessário fazer análises ao sangue e ressonâncias magnéticas para monitorização periódica.
- Os sintomas de LMP podem ser semelhantes aos da esclerose múltipla, incluindo fraqueza progressiva, dificuldade na fala, problemas de visão e alterações de humor ou comportamentais. Caso verifique o agravamento da sua doença ou se tiver sintomas invulgares (durante ou até 6 meses após terminar o tratamento) deve contactar o seu médico.

- O seu médico irá fornecer-lhe mais informação sobre o risco de LMP através do Cartão de Alerta do Doente. Deve guardar este cartão e informar a sua família sobre o seu conteúdo.

A EMA e o Infarmed continuarão a acompanhar e a divulgar toas as informações pertinentes relativas a esta matéria.

O Conselho Diretivo

  
Henrique Luz Rodrigues  
Presidente  
do Conselho Diretivo