

INFORMAÇÃO PARA O MÉDICO*

E RECOMENDAÇÕES PARA O ACOMPANHAMENTO DE DOENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA EM TRATAMENTO COM TYSABRI (NATALIZUMAB)

* A terapêutica com Tysabri deve ser iniciada e supervisionada continuamente por médicos especialistas com experiência no diagnóstico e tratamento de doenças do foro neurológico, em centros com acesso atempado a RM e com radiologistas envolvidos no diagnóstico diferencial de Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP).

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	4
2. INFEÇÕES OPORTUNISTAS INCLUINDO LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCAL PROGRESSIVA (LMP)	4
2.1. INFEÇÕES OPORTUNISTAS ASSOCIADAS A TYSABRI	4
2.2. LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCAL PROGRESSIVA (LMP)	4
2.3. FATORES DE RISCO PARA A LMP	5
3. DIAGNÓSTICO DE LMP.....	7
3.1. PRINCÍPIOS	7
3.2. DIFERENCIAÇÃO CLÍNICA ENTRE LMP E SURTO DE EM	7
3.3. DIFERENCIAÇÃO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA ENTRE LMP E SURTO DE EM	10
3.4. DIFERENCIAÇÃO LABORATORIAL ENTRE LMP E SURTO DE EM	13
4. TRATAMENTO DA LMP	15
4.1. SÍNDROME INFLAMATÓRIA DE RECONSTITUIÇÃO DA FUNÇÃO IMUNITÁRIA (IRIS) ...	15
5. PROGNÓSTICO	16
6. REAÇÕES ADVERSAS ASSOCIADAS ÀS PERFUSÕES	16
6.1. HIPERSENSIBILIDADE	17
6.2. TRATAMENTO DAS REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE À PERFUSÃO NA PRÁTICA CLÍNICA	17
6.3. OS ANTICORPOS ANTI-NATALIZUMAB NA PRÁTICA CLÍNICA	17
7. ORIENTAÇÕES EDUCACIONAIS	17
7.1. INFORMAÇÃO DOS DOENTES ACERCA DOS BENEFÍCIOS E RISCOS	17
7.2. CARTÃO DE ADVERTÊNCIA DO DOENTE	18
CONTACTOS DA BIOGEN IDEC	18
8. ANEXOS	19
ANEXO 1. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO (RCM)	19
ANEXO 2. FOLHETO INFORMATIVO (FI)	19
ANEXO 3. CARTÃO DE ADVERTÊNCIA DO DOENTE	19
ANEXO 4. FORMULÁRIOS DE INÍCIO E CONTINUAÇÃO DO TRATAMENTO	19

1. INTRODUÇÃO

Este documento de informação foi elaborado para os médicos que iniciam e supervisionam o tratamento com Tysabri, com o fim de assegurar a sua utilização segura e eficaz. Contém informações que deverão ser utilizadas em conjunto com o Resumo das Características do Medicamento (RCM) (Anexo 1), e apoiadas pelos Formulários de Início e Continuação do Tratamento para o medicamento Tysabri (Anexo 4).

A Informação para o Médico contém ainda uma cópia do Folheto Informativo (FI) (Anexo 2) e do Cartão de Advertência do doente (Anexo 3).

Recomenda-se que os médicos que iniciam e supervisionam a terapêutica com Tysabri partilhem as secções relevantes deste documento com os radiologistas envolvidos no diagnóstico diferencial de LMP.

Este documento de orientação foca sobretudo a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), que continua a ser a reação adversa mais importante que afeta os doentes tratados com Tysabri, e fornece aconselhamento prático aos médicos que não se encontra disponível no RCM.

2. INFEÇÕES OPORTUNISTAS INCLUINDO LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCAL PROGRESSIVA (LMP)

Quando prescrevem este medicamento, os médicos devem estar cientes da possibilidade de ocorrência de LMP e outras infeções oportunistas durante a terapêutica com Tysabri, devendo incluí-las no diagnóstico diferencial de todas as infeções que ocorrem em doentes tratados com Tysabri. Foram também notificados casos de LMP em doentes até 5 meses após a última dose de Tysabri.

Caso haja suspeita de uma infeção oportunista, o tratamento com Tysabri deve ser suspenso até se excluir a presença dessas infeções através de outras avaliações.

Se um doente que está a ser tratado com Tysabri desenvolver uma infeção oportunista, o tratamento com Tysabri deve ser definitivamente suspenso.

2.1. INFEÇÕES OPORTUNISTAS ASSOCIADAS A TYSABRI

Foi referido um caso de diarreia provocada por *Cryptosporidium* nos ensaios clínicos de EM. Nos ensaios clínicos realizados na doença de Crohn, foram referidos casos de outras infeções oportunistas, algumas das quais fatais. Nestes estudos, foi comum a utilização concomitante de outros agentes, incluindo imunossuppressores. Foram notificados casos ocasionais de outras infeções oportunistas após a comercialização de Tysabri.

2.1.1 INFEÇÕES POR HERPES

Em ensaios clínicos, a ocorrência de infeções por herpes (vírus Varicela-Zoster, vírus Herpes-simplex) foi ligeiramente mais frequente em doentes tratados com Tysabri do que em doentes tratados com placebo. Na experiência pós-comercialização, foram notificados casos graves de infeções por herpes, incluindo casos muito raros de evolução fatal, em doentes tratados com Tysabri.

No caso de infeções graves, deverão ser feitos todos os esforços para determinar o organismo causador.

2.2. LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCAL PROGRESSIVA (LMP) EM DOENTES TRATADOS COM TYSABRI

Durante os ensaios prolongados de pré-registo, foram notificados dois casos de LMP em doentes com EM e uma avaliação completa da segurança revelou um outro caso num doente de um ensaio clínico com doença de Crohn, o que indica uma taxa de desenvolvimento desta doença de cerca de 1/1000 doentes (IC 95%: 0,2-2,8). Na pós-comercialização, o risco de LMP tem sido bem caracterizado ao longo dos primeiros três anos de tratamento, tendo-se mantido a um nível similar ou ligeiramente superior ao verificado nos ensaios clínicos.

2.2.1. SINTOMAS

Os sintomas presentes refletem o padrão multifocal de desmielinização. A deterioração visual, motora e cognitiva está quase sempre presente em fases avançadas da infecção com lesões de tamanho difundido, sendo frequentes a cegueira cortical, a fraqueza acentuada como a hemiparesia e as perturbações do comportamento. Outros sintomas incluem défices sensoriais, vertigens e convulsões. Estes sintomas, bem como a sua evolução, podem ajudar a diferenciar o início da LMP dos sintomas típicos de um surto de EM, embora possa haver alguma sobreposição.

2.2.2. DIAGNÓSTICO

A EFNS (*European Federation of Neurological Societies*) publicou diretrizes para o diagnóstico e tratamento de complicações neurológicas da infecção por VIH, incluindo a LMP. Os critérios de diagnóstico são reproduzidos aqui.

Défices neurológicos focais de progressão lenta com anomalias assimétricas da substância branca na RMN sugerem LMP. As lesões são geralmente hiperintensas na RMN ponderadas em T2, sem realce pelo gadolínio, sem efeito de massa. As fibras U subcorticais são caracteristicamente envolvidas.

Se a deteção do ADN do JCV no líquido cefalorraquidiano (LCR) por PCR (*Polymerase chain reaction*) for negativa, recomenda-se a sua repetição uma ou duas vezes. A utilização de um teste ao ADN do JCV no LCR que seja ultrasensível (ex. com um limite de deteção <50 cópias/ml) é importante, visto que muitos casos confirmados de LMP apresentaram um número de cópias reduzido. A biopsia ao cérebro continua a ser o teste de confirmação final, mas uma PCR do LCR positiva constitui uma prova aceitável. Deve estar disponível uma RMN cerebral anterior do nível basal para utilizar como referência para ajudar a diferenciar entre a LMP e outras doenças do foro neurológico, como, por exemplo, a EM.

2.3. FATORES DE RISCO PARA LMP

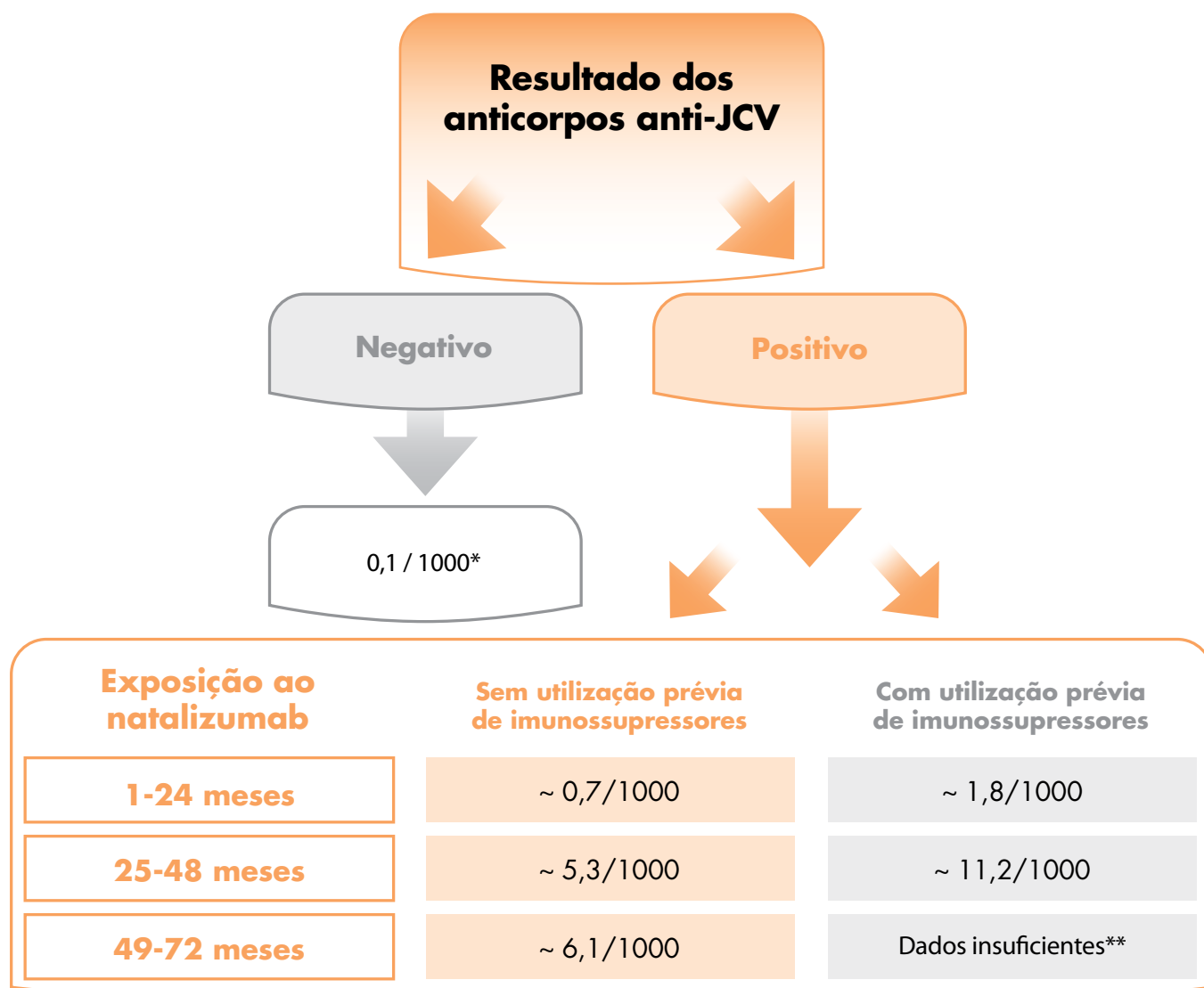
Os seguintes fatores de risco foram associados ao desenvolvimento de LMP durante o tratamento com Tysabri:

- **Presença de anticorpos anti-JCV.** Os doentes com resultado positivo para anticorpos anti-JCV apresentam um risco acrescido de desenvolver LMP comparativamente aos doentes com resultado negativo. Contudo, a LMP apenas ocorre numa minoria de doentes com resultado positivo para anticorpos anti-JCV, visto que a infecção por JCV é apenas um dos vários passos necessários ao desenvolvimento da LMP. O teste de anticorpos anti-JCV é de elevada utilidade na estratificação do risco de LMP quando o resultado positivo ao teste é utilizado em combinação com os outros dois fatores de risco conhecidos que se descrevem abaixo.
- **Duração do tratamento.** Nos doentes tratados durante mais de 2 anos, o risco de LMP aumenta com o aumento da duração do tratamento.
- **Tratamento imunossupressor prévio.** Os doentes com história de tratamento prévio com imunossupressores também estão em maior risco de desenvolver LMP.

Os doentes com os três fatores de risco de LMP (isto é, têm mais de 2 anos de tratamento com Tysabri e receberam anteriormente terapêutica imunossupressora e têm resultado positivo para anticorpos anti-JCV) apresentam um risco significativamente mais elevado de desenvolver LMP. Nos doentes com os três fatores de risco, o tratamento com TYSABRI apenas pode ser continuado após avaliação cuidadosa e quando os benefícios superam os riscos.

A Figura 1 abaixo apresenta uma estimativa dos diferentes níveis de risco de LMP nos vários subgrupos de doentes.

Figura 1: Estimativa da incidência de LMP estratificada por fator de risco



As estimativas pontuais de LMP pós-comercialização baseiam-se nos dados de LMP a 5 de março de 2013. Dados de exposição a Tysabri até dia 28 de fevereiro 2013.

* Cálculo feito com base em 1 caso de LMP com resultado negativo aos anticorpos anti-JCV em doentes expostos a pelo menos 1 mês de tratamento. Em doentes com resultado negativo aos anticorpos anti-JCV tratados com Tysabri durante pelo menos 18 meses o risco de LMP é também 0,1/1000.

** Não existem dados suficientes para determinar adequadamente a estimativa de risco de LMP para doentes com resultado positivo aos anticorpos anti-JCV, com utilização prévia de imunossupressores e com 49 a 72 perfusões de Tysabri.

Independentemente da presença ou ausência de fatores de risco para a LMP, deve ser mantida uma vigilância clínica redobrada quanto ao aparecimento de LMP em todos os doentes tratados com Tysabri

2.3.1 ANÁLISE AOS ANTICORPOS ANTI-JCV

A realização do teste aos anticorpos anti-JCV séricos antes de iniciar o tratamento com Tysabri, ou em doentes que já estão a receber tratamento com Tysabri mas que não foram previamente testados, fornece informação adicional acerca do nível de risco de LMP. Se um doente tem um resultado positivo para anticorpos anti-JCV, em qualquer ocasião, este considera-se estar em risco aumentado de desenvolver LMP, não sendo necessário repetir o teste mais tarde. A reanálise dos doentes com resultado negativo para anticorpos anti-JCV deve ser considerada a cada 6 meses. Um teste realizado com uma frequência de 6 meses permite uma

identificação mais atempada de doentes cujo estado serológico mudou de negativo para positivo, quando comparado com um teste com uma frequência de 12 meses (baseado em dados do estudo AFFIRM [C-1801]). Isto permite efectuar análises mais informadas quanto ao benefício-risco da iniciação ou continuação do tratamento com TYSABRI.

A análise apenas deve ser realizada utilizando um teste apropriado e validado, como por ex. o STRATIFY JCV. O teste aos anticorpos anti-JCV não deve ser utilizado para diagnosticar a LMP. Adicionalmente, não deve ser realizado durante ou, pelo menos, nas duas semanas após a plasmaferese, devido à remoção dos anticorpos séricos.

3. DIAGNÓSTICO DE LMP

Incluindo diferenciação clínica e de RMN entre LMP e os sintomas/lesões de EM.

Gerais

3.1. PRINCÍPIOS

Os pontos seguintes devem ser considerados quando se inicia o acompanhamento clínico de doentes com EM submetidos a terapêutica com Tysabri.

- Todos os doentes tratados com Tysabri devem ter um acompanhamento clínico regular para permitir a deteção precoce de alterações do estado neurológico. Sempre que surja um sintoma neurológico novo, a LMP deve sempre ser considerada como diagnóstico.
- Os doentes, os seus parceiros ou prestadores de cuidados devem ser aconselhados sobre os sintomas que podem ser indicativos de LMP precoce (ver secção 7.2 e o Anexo 3: Cartão de Advertência do Doente e Anexo 4: Formulário de Início e de Continuação do Tratamento) e sobre a necessidade de estarem vigilantes relativamente a estes sintomas durante o tratamento com TYSABRI, e também durante, aproximadamente, 6 meses após a última dose de TYSABRI (a LMP foi também notificada até 6 meses após a última dose de TYSABRI em doentes que não tinham resultados sugestivos de LMP na altura da descontinuação).
- É recomendada a realização de uma ressonância magnética cranioencefálica, que deve servir de referência, normalmente no período de 3 meses antes do início da terapêutica, que deve ser repetida anualmente, por forma a manter atualizada essa imagem de referência. Esta pode ajudar na diferenciação de lesões de LMP de lesões de placas de EM em doentes que desenvolveram novos sintomas ou sinais neurológicos durante a terapêutica. É igualmente recomendado que no pedido de uma RMN de acompanhamento, os médicos informem os radiologistas que a LMP ou outras infeções oportunistas estão a ser consideradas no diagnóstico diferencial.
- **Em todos os casos em que seja indicada uma investigação aprofundada das alterações do estado neurológico ou do RMN cerebral, o Tysabri tem que ser suspenso, não devendo ser retomado antes de se excluir, com elevado grau de confiança, a existência de LMP. Tendo por base a farmacodinâmica do fármaco, não se prevê que as suspensões da terapêutica com Tysabri, durante curtos espaços de tempo (dias ou semanas), venham a comprometer a sua eficácia.**
- A decisão de suspender o Tysabri em qualquer altura poderá ser tomada com base no quadro clínico inicial, na evolução dos sintomas ou sinais e/ou na resposta ao tratamento com corticosteroides.
- **O tratamento com Tysabri deve ser permanentemente descontinuado caso a LMP se confirme.**
- **A administração de Tysabri só deverá ser reiniciada depois do diagnóstico excluir a LMP (caso a suspeita de LMP persista, repetir a investigação clínica, RMN e Laboratorial).**

3.2. DIFERENCIAÇÃO CLÍNICA ENTRE LMP E SURTO DE EM

As diretrizes e o algoritmo (Figura 2) seguintes descrevem uma abordagem sugerida para a avaliação clínica no caso de aparecimento de novos sintomas neurológicos ou do agravamento dos já existentes, em doentes com EM tratados com Tysabri.

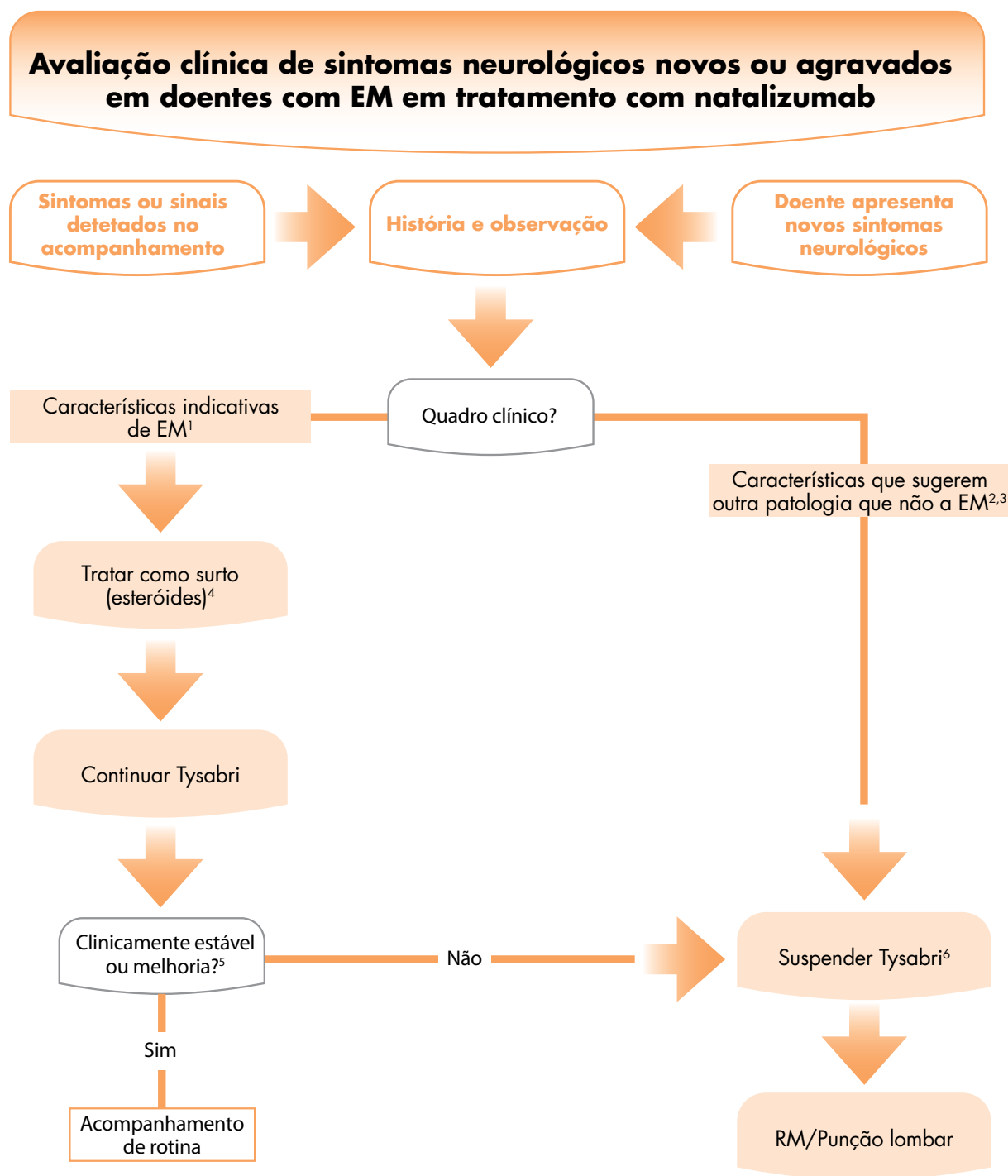
A Tabela 1 realça as características clínicas que ajudam a diferenciar a EM da LMP. Chama-se a atenção para o facto da tabela não incluir todas as características e para a possibilidade de sobreposição considerável de sintomas das duas doenças. Os médicos devem estar cientes de que o quadro clínico da LMP ou de outras infeções oportunistas pode ser difícil de distinguir da EM, especialmente na fase inicial da evolução. É importante anotar o historial e o padrão de sintomas e sinais iniciais e atuais porque irão facilitar o acompanhamento dos doentes tratados com Tysabri.

Tabela 1. Características clínicas da EM e da LMP

Características indicativas de:		
	EM ¹	LMP ²
Aparecimento	Agudo	Subagudo
Evolução	<ul style="list-style-type: none"> · Vai de horas a dias · Normalmente estabiliza · Resolve-se espontaneamente mesmo sem terapêutica 	<ul style="list-style-type: none"> · Ao longo de semanas · Progressiva
Apresentação clínica	<ul style="list-style-type: none"> · Diplopia · Parestesias · Paraparesia · Nevrite ótica · Mielopatia 	<ul style="list-style-type: none"> · Afasia · Alterações comportamentais e neuropsicológicas · Défices visuais retroquiasmáticos · Hemiparesia · Convulsões

Se o quadro clínico não excluir a LMP, dever-se-ão realizar, o mais rapidamente possível, mais investigações que incluam a avaliação por RMN (Figura 3, Tabela 2) e/ou a punção lombar e a avaliação do líquido cefalorraquidiano (LCR) (Figura 4). Um diagnóstico definitivo de LMP só deve ser feito com base no quadro clínico ou nos resultados da RMN e na identificação do ADN do vírus JC no sistema nervoso central (SNC).

Figura 2. Avaliação clínica



¹ Ver tabela 1

² Ver tabela 1

³ Os médicos devem considerar outras patologias que não apenas a EM para além da LMP, especialmente infeções oportunistas.

⁴ Os surtos devem ser tratados de acordo com a prática clínica habitual. Poderá considerar-se um tratamento único e de curta duração com esteróides nos casos em que, com fundamento clínico, a LMP seja improvável. A falta de resposta aos esteróides deverá ser um motivo para uma investigação mais aprofundada.

⁵ Os resultados clínicos devem ser comparados com os registos do quadro clínico deste episódio.

⁶ Se o quadro clínico ou durante o acompanhamento se suspeitar de patologia que não seja a EM, **TODAS as perfusões futuras** deverão ser adiadas até exclusão definitiva da LMP ou de outras infeções oportunistas.

3.3. DIFERENCIAÇÃO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA ENTRE LMP E SURTO DE EM

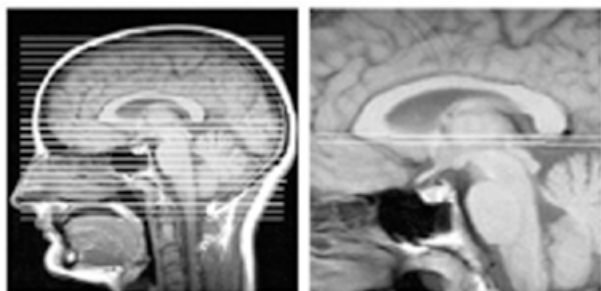
É proposto um protocolo de RMN padrão, preferencialmente sem e com contraste, para o acompanhamento de doentes em tratamento com Tysabri para obtenção das melhores imagens possíveis que ajudarão na tomada de decisões a nível clínico. Este protocolo é amplamente utilizado, havendo também publicações disponíveis que demonstram alterações morfológicas nas sequências do RMN em doentes tratados com TYSABRI que desenvolveram LMP. As sequências ponderadas em difusão também podem ser úteis para distinguir as alterações na RMN relativamente a ressonâncias anteriores. Para uma boa comparação é essencial reposicionar quaisquer exames de acompanhamento de acordo com os mesmos pontos de referência anatómicos. Deverá guardar-se uma cópia de cada avaliação (arquivada eletronicamente) para análise posterior, se houver indicação clínica nesse sentido.

Protocolo para RMN cranioencefálica padrão para todos os exames:

- Intensidade do campo magnético $\geq 1,0$ T Espessura do corte ≤ 5 mm e sem intervalo entre cortes
- Cobertura da totalidade do cérebro
- Orientação do exame sobre a linha subcalosa (localizador de três planos)

Sagital

Sagital ampliado



Sequências recomendadas

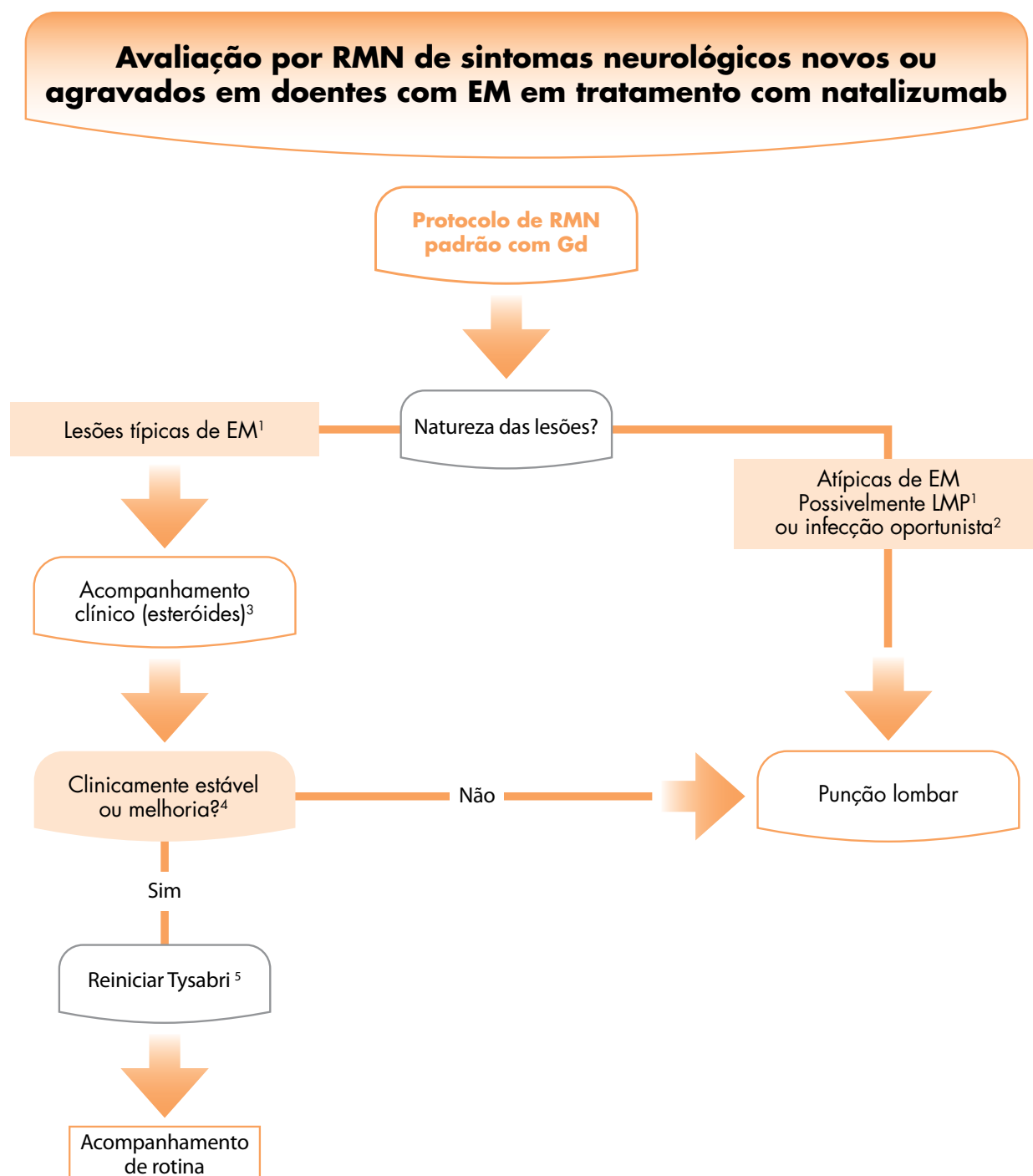
- Sagital FLAIR
- Axial TSE PD/T2
- Axial FLAIR
- Axial ponderada em difusão
- Axial SE T1 pré e pós-contraste
 - Injeção de Gd 0,1 mmol/kg durante 30 segundos
 - espera >5 minutos após injeção de contraste

Recomendações para sequências de RMN para EM:

- T2: TR 2800–3800 ms
Curto: TE 14–45 ms, longo TE 80–120 ms
- T1: TR 500–650 ms
TE 10–20 ms
- FLAIR: TR 7000–9000 ms
TE 100–160 ms, TI 2500 ms

Figura 3. Avaliação por ressonância magnética

Se houver suspeita de LMP com base no quadro clínico e se não for possível realizar rapidamente uma ressonância magnética, as investigações laboratoriais como, por exemplo, a punção lombar para excluir a LMP, devem ser feitas de imediato



¹ Ver Tabela 2 A comparação com um exame realizado antes do início do tratamento pode ajudar a interpretar o que aparece na ressonância magnética.

² Os médicos devem considerar outras patologias que não sejam a EM para além da LMP, especialmente infeções oportunistas.

³ Os surtos devem ser tratados de acordo com a prática clínica habitual. Poderá considerar-se um tratamento único e de curta duração com esteróides nos casos em que, com fundamento clínico, a LMP seja improvável. A falta de resposta aos esteróides deverá ser um motivo para uma investigação mais aprofundada.

⁴ Os resultados clínicos devem ser comparados com os registos do quadro clínico deste episódio.

⁵ O reinício da terapêutica com Tysabri só deverá ser considerado depois da **LMP ou de outras infeções oportunistas terem sido definitivamente excluídas** com base nos resultados clínicos e/ou em investigações mais aprofundadas.

Tabela 2. Características visualizadas na ressonância magnética a considerar no diagnóstico de diferenciação da EM e da LMP

Característica	Esclerose múltipla (EM)	Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)
Aspeto e localização das novas lesões	Focal, geralmente de localização periventricular. As lesões ocorrem em todas as áreas do cérebro, particularmente no corpo caloso e na medula espinal.	Difusa. Geralmente com lesões grandes com >3cm distribuídas de forma unifocal, multifocal ou de forma disseminada. Localização subcortical em vez de periventricular. Afeta as fibras em U, estendendo-se para o interior do giro. Envolvimento da substância cinzenta cortical em 50% dos casos. A fossa posterior é um local menos frequentemente afetado. A apresentação na medula espinal é rara.
Limites	Limites nítidos; maioritariamente arredondados ou em forma de chama (especialmente em lesões periventriculares), confluentes com outras lesões; poderão estar envolvidas fibras em U.	Forma irregular. Limites indefinidos até à substância branca. Limite definido com nitidez até à substância cinzenta cortical.
Modo de extensão	Inicialmente focais, as lesões aumentam no período de dias ou semanas, diminuindo depois em tamanho no período de meses.	O volume de lesões aumenta continuamente, e frequentemente de forma rápida para regiões contíguas (multifocais) e não contíguas (disseminadas).
Efeito de massa	As lesões agudas de grande dimensão podem ter um efeito de massa.	Não tem efeito de massa mesmo em lesões de grandes dimensões.
Na sequência ponderada em T2	Hiperintensidade homogênea.	Hiperintensidade difusa, de intensidade do sinal das lesões irregular, podendo ter uma aparência microcística pontuada. Podem ser visualizadas pequenas lesões T2 pontuadas na proximidade da lesão.
Na sequência ponderada em T1	Lesões agudas: hipointensas (devido ao edema) ou isointensas. Aumento da intensidade do sinal ao longo do tempo em 80%; diminuição da intensidade do sinal (perda axonal) em cerca de 20%.	Ligeiramente hipointensa na altura do aparecimento, com a intensidade do sinal a diminuir ao longo do tempo na área afetada; não há inversão para intensidade do sinal isointensa.
Na sequência FLAIR	Hiperintensa, delineada com extrema nitidez.	A sequência FLAIR é a preferida para o diagnóstico de LMP, devido à localização subcortical.
Realce do contraste	Lesões agudas: realce homogêneo nodular ou anelar, com limites nítidos e eventual resolução dentro de 1-2 meses. Lesões crónicas: sem realce.	Menos de metade dos casos até à data apresentaram algum realce na altura do aparecimento, frequentemente com um aspeto heterogêneo ou pontuado. Pode ser observado realce na margem do limite periférico.
Sequências ponderada em difusão	Lesões agudas hiperintensas. Lesões crónicas isointensas. Em conformidade com as formas das lesões do FLAIR e do T2W.	As lesões de LMP agudas são hiperintensas mas não são específicas da LMP. Útil para detetar novas lesões de LMP em áreas confluentes de doença crónica da substância branca. Os mapas ADC não são úteis.
Atrofia	Atrofia focal possível, devido à degenerescência focal da substância branca; sem progressão.	Sem atrofia focal, no entanto, com atrofia nas fases tardias da progressão da LMP.

3.4. DIFERENCIAÇÃO LABORATORIAL ENTRE LMP E SURTO DE EM

A detecção de ADN do JCV através de PCR no líquido cefalorraquidiano de um doente sintomático confirma o diagnóstico de LMP. Contudo, um resultado negativo de PCR para vírus JC não deverá excluir um possível diagnóstico de LMP. Dependendo do quadro clínico e da disponibilidade em realizar a RMN, a análise do LCR pode ser feita antecipadamente. Se o ADN do JCV não for detetado no LCR mas persiste uma forte suspeita de LMP devido ou não ao quadro clínico do doente, a punção lombar deverá ser repetida. Deverá ser considerada a realização de uma biopsia cerebral se o DNA do vírus JC no LCR não é detetado após repetição do teste, especialmente se o resultado é baseado num teste com um limite de detecção (LD) que é menos sensível que o recomendado de 50 cópias/ml (ver abaixo), e se a suspeita clínica e de RMN permanecer elevada.

Análise do LCR para o ADN do JCV

As amostras de LCR devem ser analisadas com a maior brevidade possível para facilitar o diagnóstico de LMP.

Os testes devem ser baseados na metodologia de PCR quantitativo em tempo real, para maximizar a sensibilidade e especificidade da detecção e é recomendado utilizar um teste com um limite de detecção (LD) menor, de 50 cópias/mL.

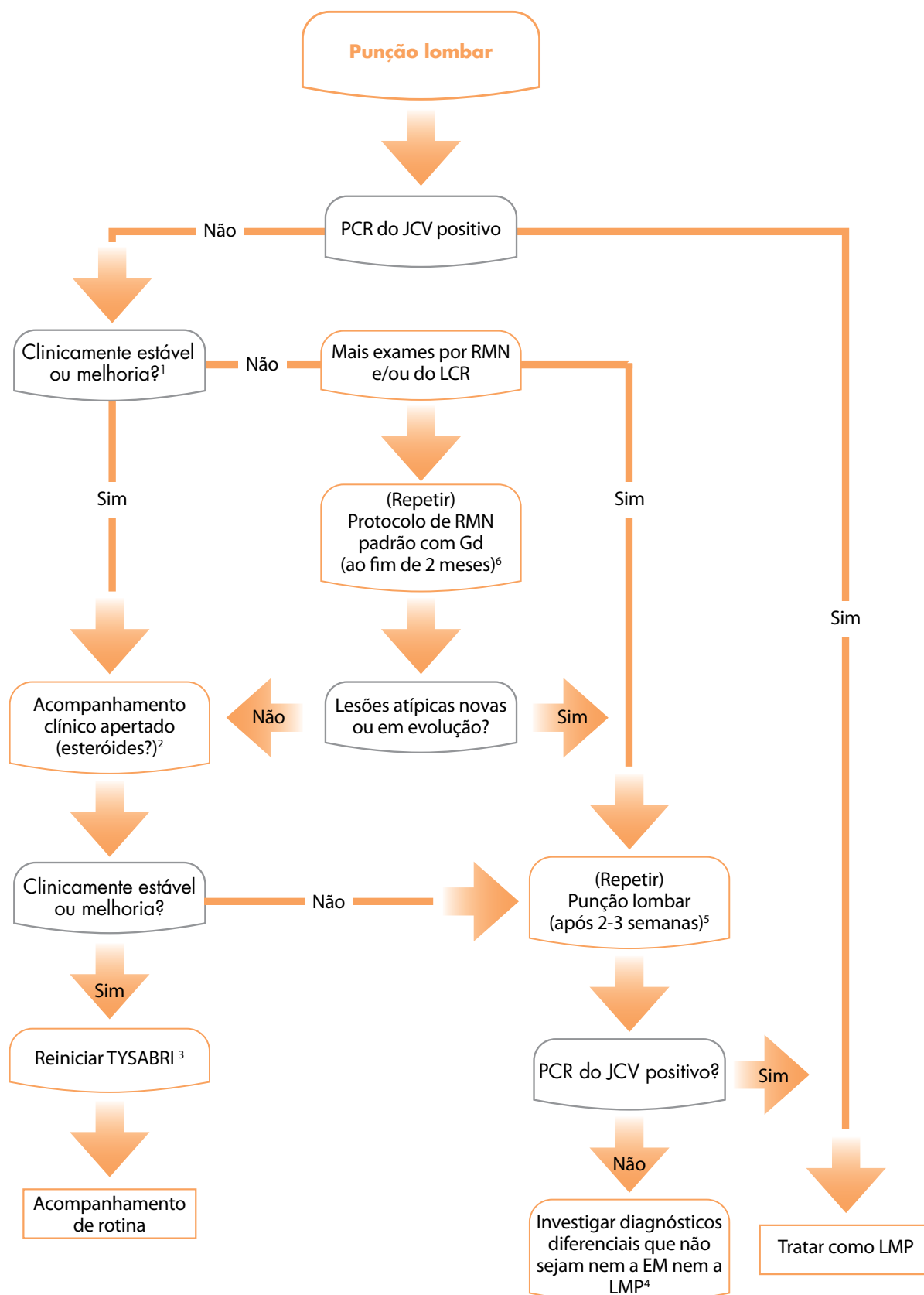
Se a suspeita de LMP, baseada no quadro clínico ou na RMN, persistir, apesar do resultado laboratorial ser negativo para o vírus JC, e especialmente se o resultado for baseado num teste com um LD menos sensível que o recomendado, aconselha-se fortemente a realização de outro teste para pesquisa de ADN do vírus JC (a mesma amostra de LCR ou uma nova alíquota).

A Biogen Idec não se encontra em posição de certificar nenhum laboratório. Contudo, presentemente, à data da elaboração destes materiais, a Biogen Idec sabe de um laboratório central (Focus Diagnostics, Cypress, California) que pode, como complemento ao teste inicialmente realizado, providenciar um teste de referência do mesmo LCR não processado ou de uma nova alíquota do LCR do doente. O laboratório Focus Diagnostics realiza o teste para pesquisa de ADN do vírus JC com um limite de detecção de 50 cópias/ml, conforme determinado durante a validação do teste. O teste tem um limite de detecção (LD) inferior a 50 cópias/ml. Este nível de detecção é relevante para o diagnóstico, dado que a LMP foi confirmada em doentes com um reduzido número de cópias do vírus JC no LCR. Se os resultados da Focus Diagnostics forem negativos e se a RMN e os sintomas clínicos permanecerem sugestivos de ocorrência de LMP num doente, as amostras deverão ser imediatamente enviadas para o laboratório do Dr. Major no *National Institute of Health* para confirmação, uma vez que esta instituição tem o teste mais sensível atualmente disponível para a detecção de vírus JC.

Os detalhes sobre como proceder para o envio de amostras para o laboratório central encontram-se disponíveis junto do Departamento Médico do seu país (ver Contactos da Biogen Idec).

Figura 4. Diferenciação laboratorial

Avaliação laboratorial de doentes com EM em tratamento com natalizumab com sintomas neurológicos novos ou agravados



¹ Os resultados clínicos devem ser comparados com os registos do quadro clínico deste episódio.

² O acompanhamento clínico apertado consistiria em, pelo menos, duas avaliações semanais. Os surtos devem ser tratados de acordo com a prática clínica habitual. Poderá considerar-se um tratamento único e de curta duração com esteróides nos casos em que, com fundamento clínico, a LMP seja improvável. A falta de resposta aos esteróides deverá ser um motivo para uma investigação mais aprofundada.

³ O reinício da terapêutica com Tysabri só deverá ser considerado depois da LMP ou de outras infeções oportunistas terem sido excluídas com base nos resultados clínicos e/ou em investigações mais aprofundadas.

⁴ Os médicos devem considerar outras patologias que não sejam a EM nem a LMP, especialmente infeções oportunistas ou considerar biopsia cerebral para confirmar/excluir a presença de vírus JC.

⁵ Acelerar a repetição do teste se os sintomas clínicos persistirem.

⁶ Ou mais cedo, se necessário.

4. TRATAMENTO DA LMP

Em geral, a utilização de agentes antivirais, como o cidofovir e a citarabina, no tratamento da LMP provou ser ineficaz na melhoria da evolução da doença.

A reconstituição do sistema imunitário (reposição da função imunitária normal) parece ser o tratamento mais eficaz havendo evidência resultante de duas áreas de estudo. A primeira é no VIH onde, se a LMP ocorre num doente não tratado, a introdução da terapêutica antirretroviral altamente ativa (HAART) pode inverter a progressão da doença e melhorar os resultados. A segunda, quando a LMP ocorre em doentes com transplantes, se se conseguir reduzir a supressão do sistema imunitário, os resultados podem melhorar.

Os dados disponíveis sugerem que o reconhecimento e a intervenção precoce sobre a LMP podem melhorar os resultados. É possível que o reconhecimento precoce da LMP e a suspensão do Tysabri possam conduzir à reposição da função imunitária, o que, neste caso, contribuiu para a sobrevivência do doente com EM. Como tal, o efeito da plasmaferese na *clearance* e farmacodinâmica do Tysabri foi avaliada num estudo com 12 doentes com EM. Uma estimativa da remoção total do fármaco após 3 plasmafereses (num intervalo de 5-8 dias) foi de, aproximadamente, 70-80%. Este resultado é comparável a aproximadamente 40% do observado em estudos anteriores, nos quais as determinações ocorreram após a descontinuação do fármaco num período de observação similar. Estes dados também sugerem que as plasmafereses adicionais (até um total de 5 num período de 10 dias) serão necessárias para, mais consistentemente, reduzir as concentrações de natalizumab abaixo dos níveis subterapêuticos. Isto poderá ser útil na reposição mais rápida da imunocompetência cerebral e, como tal, possivelmente assegura a estabilização da LMP. A utilidade clínica da plasmaferese ou da imunoadsorção na remoção do natalizumab e para acelerar a reconstituição imunológica é desconhecida. É necessária uma revisão de casos adicionais, conjuntamente com uma avaliação a longo-prazo do estado clínico dos doentes após plasmaferese ou imunoadsorção antes de se poderem extrair quaisquer conclusões robustas sobre a utilidade clínica desta intervenção. Adicionalmente, os médicos precisam de estar cientes de uma consequência da reconstituição imunitária que ocorre na recuperação da LMP. Poderá ocorrer IRIS (ver abaixo) associada a deterioração clínica antes de se observarem melhorias. Esta condição clínica foi observada na maioria dos casos de LMP ocorridos até à data em pós-comercialização.

4.1 SÍNDROME INFLAMATÓRIA DE RECONSTITUIÇÃO DA FUNÇÃO IMUNITÁRIA (IRIS)

A suspeita de IRIS (síndrome inflamatória de reconstituição imunitária) ocorre geralmente quando os doentes com LMP apresentam sinais de agravamento clínico habitualmente, mas nem sempre, associados a captação de gadolínio nas lesões de LMP com ou sem efeito de massa na RMN céfálica. O agravamento clínico é o resultado de reação inflamatória local, incluindo edema, e manifesta-se como um agravamento dos sintomas neurológicos, incluindo hemiparesia, ataxia, alterações da fala, perturbações visuais, alterações cognitivas/comportamentais e convulsões (dependente da localização da IRIS). Podem ocorrer sequelas graves, incluindo coma e morte. Apesar de se poder esperar um decréscimo da carga viral do JC no LCR no contexto de IRIS, é também possível que, devido à quebra da barreira hematoencefálica (BHE) e à libertação do vírus JC das células lisadas durante a IRIS, esta possa aumentar.

Em doentes VIH, a IRIS ocorre habitualmente dentro de 2 a 3 meses após o início de HAART. Em doentes tratados com Tysabri, a IRIS ocorreu dentro de dias a várias semanas após a remoção de Tysabri por plasmaferese (PLEX) ou imunoadsorção (IA). Apesar da reação inflamatória posterior à reconstituição imunitária ser um passo necessário para a remoção das células infetadas pelo vírus JC, poderá ser necessário tratar a reação imune ativa para prevenir os potenciais danos causados pela IRIS e esta poderá ser potencialmente fatal, pelo que requer acompanhamento num contexto de unidade de cuidados intensivos. Como tal, após PLEX ou IA, a monitorização periódica dos doentes, incluindo monitorização por RMN, poderá ser útil na deteção precoce da IRIS. O diagnóstico e o acompanhamento dos doentes com IRIS é controverso e não existe consenso no que se refere ao seu tratamento.

Contudo, foi recentemente sugerido que os corticoides poderão ser úteis no tratamento da IRIS, particularmente em doentes com IRIS grave a potencialmente fatal. O seguinte esquema de tratamento com corticosteroides foi relatado na literatura:

- 1) Prednisolona oral 1,5 mg/kg/dia durante 2 semanas, com redução gradual de dose durante 2 meses
- 2) Metilprednisolona intravenosa (1 g/dia durante 3 ou 5 dias), com redução gradual de dose por via oral durante 2 meses

Caso ocorra deterioração adicional durante a redução gradual da dose de corticoides e se for considerado que é devida a reação inflamatória nova ou contínua, poderá ser necessário um novo curso de corticosteroides em doses elevadas.

O tratamento profilático com corticosteroides não é atualmente recomendado. Uma vez que o conhecimento médico e científico relativo aos critérios de diagnóstico e ao acompanhamento dos doentes com IRIS estão a evoluir rapidamente, por favor contacte o departamento médico no seu país para informação mais atualizada sobre as recomendações de tratamento.

5. PROGNÓSTICO

O diagnóstico precoce, a interrupção do tratamento com Tysabri, e a utilização de PLEX pode ter melhorado o resultado da LMP em doentes afetados, em tratamento com Tysabri.

Dos 395 casos de LMP pós-comercialização reportados até 6 de agosto de 2013, 132 casos tiveram origem em ensaios clínicos e estudos observacionais, e 263 casos foram reportados espontaneamente. A taxa de sobrevivência para os doentes com diagnóstico confirmado de LMP, durante a experiência de pós-comercialização, é de 77% (303 em 395 doentes sobreviveram), e a taxa de mortalidade é de 23% (92 em 395 doente morreram).

Até 5 de junho de 2013, 30 dos 372 casos confirmados de LMP (8,1%) apresentaram-se clinicamente assintomáticos na altura do diagnóstico de LMP e foram inicialmente identificados através de RMN. Foi feito o seguimento de 19 dos 30 casos, com uma média e mediana de tempo de seguimento de 16 meses (entre 4,8 a 27,3 meses). Os restantes 11 casos, ou ainda não tinham atingido os 6 meses de acompanhamento (n = 8) ou foram perdidos durante o seguimento (n = 3). A maioria (11/19, 58%) dos doentes assintomáticos que estavam disponíveis para seguimento permaneceram sem sintomas clínicos durante os 16 meses (média 15,2 meses; mediana 14,2 meses) de seguimento. Oito dos 19 doentes (42%) desenvolveram tardiamente sintomas clínicos após diagnóstico de LMP (mais frequentemente sintomas cognitivos e comportamentais). Um dos doentes que desenvolveu sintomas clínicos não tinha disponível a data de início de sintoma. Para os restantes 7 doentes, o tempo médio de início dos sintomas (definido como o tempo decorrido desde a primeira suspeita na RMN até ao aparecimento dos sintomas clínicos iniciais) foi de 38 dias (mediana de 20 dias, intervalo de 1 a 130 dias). A média e a mediana do tempo de seguimento dos doentes que desenvolveram sintomas clínicos foi de 17,5 e 17,6 meses, respetivamente.

Os doentes assintomáticos com LMP apresentaram um período de tempo mais reduzido entre a suspeita de LMP e o diagnóstico de LMP, comparativamente com os doentes sintomáticos. Para além disso, doentes assintomáticos com LMP tinham uma maior proporção de lesões de LMP unilobulares na RMN na altura do diagnóstico, comparativamente aos doentes sintomáticos

6. REAÇÕES ADVERSAS ASSOCIADAS ÀS PERFUSÕES

Em ensaios clínicos controlados, com duração de 2 anos, realizados em doentes com EM um efeito relacionado com a perfusão foi definido como efeito adverso que ocorre durante a perfusão ou no período de 1 hora a seguir à conclusão da mesma. Estes ocorreram em 23,1% dos doentes com EM tratados com Tysabri (placebo: 18,7%). As reações à perfusão ocorreram também mais frequentemente em doentes reexpostos a Tysabri após uma curta exposição inicial (uma ou duas perfusões) e um período alargado (três ou mais meses) sem tratamento. Além das reações de hipersensibilidade notificadas, os efeitos notificados mais frequentemente com o Tysabri do que com placebo incluíram tonturas, náuseas, urticária e rigidez. Estes efeitos foram, em geral, de intensidade ligeira, resolvendo-se no final das perfusões e não exigiram a interrupção do tratamento.

6.1. HIPERSENSIBILIDADE

Em ensaios clínicos controlados, com duração de 2 anos, realizados em doentes com EM, ocorreram reações de hipersensibilidade num máximo de 4% dos doentes. Ocorreram reações anafiláticas/anafilactóides em menos de 1% dos doentes a receber Tysabri. Todos os doentes recuperaram sem sequelas.

As reações de hipersensibilidade ocorreram, geralmente, durante a perfusão ou até 1 hora após a conclusão da perfusão.

O risco de hipersensibilidade era maior nas primeiras perfusões, e em doentes reexpostos a Tysabri após uma curta exposição inicial (uma ou duas perfusões) e um período alargado (três ou mais meses) sem tratamento. Contudo, o risco de reações de hipersensibilidade deve ser considerado para cada perfusão administrada.

6.2. TRATAMENTO DAS REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE À PERFUSÃO NA PRÁTICA CLÍNICA

Devem estar disponíveis recursos para o tratamento de reações de hipersensibilidade.

Após diluição, a perfusão deverá ser administrada durante aproximadamente 1 hora e os doentes devem manter-se sob observação durante e 1 hora após o final da perfusão, para deteção de sinais e sintomas de reações de hipersensibilidade. No caso de hipersensibilidade durante a perfusão (por exemplo, urticária com ou sem sintomas sistémicos associados, anafilaxia), a administração do fármaco deve ser imediatamente interrompida, devendo manter-se o acesso vascular para tratamento de emergência e suporte de fluidos.

As reações imediatas de hipersensibilidade devem ser tratadas de acordo com a gravidade da reação e o procedimento operacional padrão do local. Os doentes que apresentaram uma reação de hipersensibilidade devem descontinuar permanentemente o tratamento com Tysabri.

6.3. OS ANTICORPOS ANTI-NATALIZUMAB NA PRÁTICA CLÍNICA

Ao fim de aproximadamente 6 meses de terapêutica, deverá considerar-se a presença de anticorpos persistentes se a eficácia for reduzida ou se houver persistência de efeitos adversos relacionados com perfusões. Nestes casos, a presença de anticorpos deve ser avaliada e se estes se mantiverem positivos num teste confirmatório após 6 semanas, o tratamento deve ser descontinuado, uma vez que os anticorpos persistentes estão associados a uma diminuição substancial da eficácia de Tysabri e a um aumento da incidência de reações de hipersensibilidade. Uma vez que os doentes que tiveram uma exposição inicial curta a Tysabri seguida de um período alargado sem tratamento apresentam um maior risco de hipersensibilidade após nova administração, a presença de anticorpos deve ser avaliada antes do reinício do tratamento e, no caso de estes se manterem positivos num teste confirmatório após seis semanas, o tratamento não deverá ser reiniciado.

Para obter dados específicos sobre como obter testes de anticorpos anti-natalizumab, contacte o Departamento Médico do seu país (ver Contactos da Biogen Idec).

7. ORIENTAÇÕES EDUCACIONAIS

Os médicos devem informar os doentes sobre os benefícios e riscos do Tysabri e dar um cartão de advertência do doente (ver Anexo 3). Antes do início da terapêutica devem aconselhar os doentes sobre o risco de LMP. Os benefícios e os riscos do tratamento com Tysabri devem ser reconsiderados individualmente pelo médico especialista e pelo doente. O doente deve ser informado novamente sobre o risco aumentado de LMP após 24 meses, e deve ser instruído, juntamente com o seu prestador de cuidados, sobre os sinais precoces e sintomas de LMP. Existem formulários de início e continuação do tratamento que o ajudam a prestar esta informação aos doentes (Anexo 4).

7.1. INFORMAÇÃO DOS DOENTES ACERCA DOS BENEFÍCIOS E RISCOS

Os médicos devem aconselhar os doentes sobre a importância de não interromper a administração, especialmente nos primeiros meses de tratamento (ver Secção 5.1 Hipersensibilidade).

São disponibilizados no Anexo 4 um formulário de início de tratamento e um de continuação de tratamento que contêm informação específica sobre o risco de LMP em doentes em tratamento com Tysabri. Estes devem ser fornecidos aos doentes antes de iniciarem o tratamento e se continuarem o tratamento para além dos 24 meses.

7.2. CARTÃO DE ADVERTÊNCIA DO DOENTE

O Cartão de Advertência do Doente deve ser entregue aos doentes.

Este cartão relembra os doentes que, devido aos riscos de LMP associados ao Tysabri, deverão contactar o seu médico no caso de acharem que a sua EM está a agravar ou se eles ou os seus familiares notarem novos sintomas, tais como alterações do humor, memória, fraqueza motora, dificuldades na fala ou comunicação. Os seus parceiros e prestadores de cuidados devem também ser alertados para a informação fornecida no Cartão de Advertência do Doente. O Cartão de Advertência do Doente inclui uma recomendação aos doentes para guardarem o cartão durante um período de 6 meses a seguir à última dose de Tysabri para o caso de ocorrerem efeitos secundários, incluindo LMP, durante esse período.

O Cartão de Advertência do Doente faz parte da Brochura do médico. Para obter mais cartões, poderá encomendá-los ao representante local da Biogen Idec, encontrando-se os dados para contacto na Brochura.

CONTACTOS DA BIOGEN IDEC

Biogen Idec Portugal
Av. Duque de Ávila, 185 - 8º
1050-082 Lisboa - Portugal

Telefone: +351 213 188 450

Fax: +351 213 188 451

7. ANEXOS

ANEXO 1. Resumo das características do medicamento (RCM)

ANEXO 2. Folheto informativo (FI)

ANEXO 3. Cartão de advertência do doente

ANEXO 4. Formulários de início e continuação do tratamento

The logo for Biogen Idec, featuring the company name in a lowercase, sans-serif font. The text is enclosed within a thin black rectangular border that has a small gap at the bottom right corner, with a registered trademark symbol (®) positioned just outside the border at that point.

Biogen Idec is a trademark of Biogen Idec Inc.
© 2014 Biogen Idec Inc.

BIOGEN Portugal, Sociedade Farmacêutica Unipessoal, Lda
Avenida Duque de Ávila 141, 5º E - 1050-081 Lisboa
Telef.: +(351) 213 188 450 Fax: +(351) 213 188 451
www.biogenidec.pt

The logo for the drug TYSABRI (natalizumab). It features the word "TYSABRI" in a large, bold, blue, sans-serif font. A red swoosh underline is positioned beneath the letters "YSABRI". Below "TYSABRI" is the word "(natalizumab)" in a smaller, blue, sans-serif font. At the bottom of the logo is the slogan "Defina Novos Objetivos" in a bold, black, sans-serif font.

TYSABRI
(natalizumab)
Defina Novos Objetivos