

SEN 2006

LVIII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología

BARCELONA 21 al 25 de noviembre de 2006

SIMPOSIO SATÉLITE

Evolución en el tratamiento de la esclerosis múltiple

23 de noviembre de 2006

- **Utilidad de la resonancia magnética como factor pronóstico de conversión, discapacidad y respuesta al tratamiento**

Dr. X. Montalban

- **Percepciones actuales sobre neuroprotección. Papel de los interferones beta**

Dr. O. Fernández

- **Actualización sobre natalizumab**

Dr. T. Arbizu

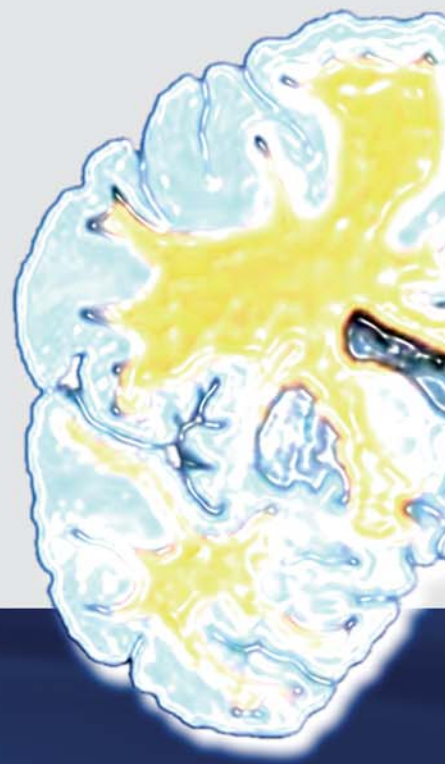
- **Farmacovigilancia y gestión de la relación beneficio /riesgo de natalizumab**

Dr. G. Belcher

PROUS SCIENCE

Gateways

Science beyond the Conference Hall



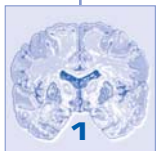


LVIII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología

Evolución en el tratamiento de la esclerosis múltiple

Simposio Biogen Idec – 23 de noviembre 2006

En el marco de la LVIII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología, tuvo lugar el simposio en el que, bajo el título "Evolución en el tratamiento de la esclerosis múltiple", se revisaron algunos aspectos de actualidad relacionados con el tratamiento de esta enfermedad. El simposio fue conducido por el Dr. Alfredo Rodríguez-Antigüedad (Hospital Universitario de Basurto, Vizcaya), que fue el encargado de moderarlo y de dirigir el interesante debate que siguió a las presentaciones de los ponentes. El Dr. Xavier Montalban (Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona), presentó la ponencia titulada "Utilidad de la resonancia magnética como factor pronóstico de conversión, discapacidad y respuesta al tratamiento"; el Dr. Óscar Fernández (Hospital Universitario Carlos Haya, Málaga) expuso el tema "Percepciones actuales sobre neuroprotección. Papel de los interferones beta"; el Dr. Txomin Arbizu (Hospital Universitario de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona), presentó una "Actualización sobre el tratamiento con natalizumab". Por último, el Dr. Glyn Belcher (Biogen Idec, Maidenhead, Reino Unido) expuso el tema "Farmacovigilancia y gestión de la relación beneficio/riesgo de natalizumab".



Utilidad de la resonancia magnética como factor pronóstico de conversión, discapacidad y respuesta al tratamiento

X. Montalban

Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

El Dr. Montalban realizó un breve recuerdo histórico de cómo habían evolucionado las aportaciones de la resonancia magnética (RM) al diagnóstico de los pacientes con esclerosis múltiple en los últimos años. Destacó que el empleo de la RM ha cambiado de forma significativa el panorama en el diagnóstico de la esclerosis múltiple, pero su utilidad en este proceso va más allá. En la actualidad, se debe analizar su utilidad para:

- Predecir la conversión a esclerosis múltiple en aquellos pacientes que presentan un síndrome clínico aislado.
- Predecir la discapacidad.
- Monitorizar la respuesta al tratamiento.

La primera publicación con referencia a este tema data de 1981 y se realizó en *Lancet*. En dicha publicación se demostraba que con la RM se podían identificar lesiones desmielinizantes en pacientes con esclerosis múltiple en un porcentaje mucho mayor que el logrado hasta entonces, y sólo descrito con anterioridad en estudios autópsicos.

Respecto a la primera posibilidad planteada, predecir qué pacientes con un síndrome inicial sugestivo de esclerosis múltiple desarrollarán la enfermedad, en su opinión personal, la de-

sarrollarán aquellos pacientes que al menos tengan una lesión sugestiva de esclerosis múltiple, en concreto aquellos que tengan lesiones sugestivas de la enfermedad, preferentemente ovoideas, subtentoriales, subcorticales, captadoras de gadolinio, lesiones del cuerpo caloso y, en el caso de lesiones medulares, aquellas que no se extienden más allá de dos cuerpos vertebrales.

El Dr. Montalban destacó la aportación fundamental de dos grupos de estudio en este tema. El primero el del Queen Square de Londres, hacia 1987, encabezado por el Dr. Millar, el segundo, su propio grupo de trabajo, destacando el papel de la Dra. Tintoré y del Dr. Rovira, que desde 1995, con anterioridad a otros grupos de estudio, se interesaron por el pronóstico y la evolución de los pacientes con síndrome clínico aislado.

Los trabajos realizados a lo largo de los años llevaron a la elaboración de los criterios de McDonald, que admiten la RM que cumple los criterios de Barkoff para la constatación de la diseminación espacial, y la aparición de una lesión nueva en T2 o de una lesión captadora de gadolinio en la RM realizada tres meses después de la inicial, para la constatación de la diseminación temporal. Estos criterios han sido





recientemente modificados, admitiéndose que es suficiente esperar un mes para realizar la RM de control a efectos de constatar la diseminación temporal.

Respecto a la discapacidad, el Dr. Montalban expuso los distintos procedimientos basados en la RM que se han utilizado para tratar de predecir la incapacidad en pacientes con esclerosis múltiple. La primera aproximación fue el cálculo de la carga o volumen lesional identificado en T2, de forma que existe una relación directa entre la carga lesional y el tiempo de progresión a discapacidad. Sin embargo, esta relación presenta algunos puntos débiles, porque algunas de las lesiones que se incluyen en el cálculo de la carga lesional pueden ser inespecíficas, el grado de inflamación asociado a cada una de ellas puede ser variable y no tiene en cuenta la localización de las lesiones.

La segunda aproximación la ha constituido la cuantificación de los "agujeros negros" identificados en T1. En principio, cuanto mayor es la cantidad de agujeros negros, más rápida es la progresión hacia la incapacidad. De nuevo, las cosas no están tan claras, puesto que muchas veces es difícil decidir qué es lo que se incluye y cuantifica como agujero negro y lo que no.

La tercera aproximación fue la cuantificación del grado de atrofia cerebral o medular, encontrándose de nuevo dificultades metodológicas en la cuantificación del grado de atrofia.

La aproximación más reciente ha sido la cuantificación del daño axonal mediante resonancia magnética de transferencia. En este punto, el Dr. Montalban destacó las aportaciones del grupo de Milán capitaneado por Filippi.

Respecto al tercer punto, la valoración de la respuesta al tratamiento, el Dr. Montalban hizo referencia a los tres ensayos que han valorado la eficacia de los interferones beta para evitar la progresión de la enfermedad en pacientes con síndrome clínico aislado, el CHAMPS, el ETOMS y el BENEFIT. Las conclusiones de los tres ensayos son similares. El beneficio es mayor cuanto mayor es la carga lesional inicial y cuanto más precozmente se inicia el tratamiento. En concreto, en el CHAMPS, el beneficio fue mayor en aquellos pacientes que tenían más de 9 lesiones hiperintensas en T2 y una captadora de gadolinio.

Cabe señalar que en la actualidad se está tratando de identificar marcadores del pronóstico de la enfermedad, tanto a nivel inmunitario como a nivel genético.

El Dr. Montalban señaló que los datos disponibles en la actualidad son los proporcionados por exploraciones realizadas con equipos de resonancia magnética de 1,5 teslas, pero que el panorama puede cambiar de forma significativa cuando se generalice el uso de equipos de 3 teslas, con mayor capacidad para la detección de lesiones. Se puede calcular que se producirá un incremento del porcentaje de pacientes con un primer episodio de síndrome clínico aislado que cumplirán los criterios de Barkoff. Es probable que se produzca el fenómeno de Will Rogers, que ya se ha producido en el manejo de los pacientes oncológicos y que viene ligado al aumento de la capacidad diagnóstica. Esto conduce a que pacientes clasificados en un grupo de riesgo con la RM de 1,5 teslas, puedan cambiar de grupo al realizarse la RM de 3 teslas, con lo que habrá un cambio aparente en el pronóstico, que en realidad es debido a un problema en la clasificación de los pacientes.



Percepciones actuales sobre neuroprotección. Papel de los interferones beta

O. Fernández

Hospital Universitario Carlos Haya, Málaga

El Dr. Fernández comenzó diciendo que clásicamente los interferones beta se han conceptualizado como agentes antiinflamatorios con un bajo perfil como agentes neuroprotectores. En primer lugar definió la *neuroprotección* como aquellas estrategias destinadas a prevenir el daño estructural del sistema nervioso, es decir, como tratamientos esencialmente preventivos. El diagnóstico y el tratamiento precoces entrarían en este concepto en tanto que previenen la progresión de la lesión de las estructuras del sistema nervioso. La *neurrorrestauración* incluye aquellas medidas destinadas a compensar el daño cerebral ya instaurado y a la compensación funcional de dicho daño. Están implicados los mecanismos de plasticidad neuronal, la capacidad para la formación de nuevas conexiones neuronales y de reorganización cortical. Incluye la posibilidad de neurogénesis, es decir, la capacidad de determinadas células en transformarse en neuronas funcionales. La *neurrorrehabilitación* incluye aquellas estrategias tendentes a facilitar la neurrorrestauración.

En la esclerosis múltiple se produce un proceso de neurodegeneración en el que están implicados un componente inflamatorio, un componente desmielinizante y un componente degenerativo (Figura 1). Aunque no se conoce su etiología, se acepta ampliamente la existencia

de una susceptibilidad genética y un factor ambiental que deben coincidir para que la enfermedad tenga lugar. El factor ambiental es desconocido y a lo largo de los años se han propuesto distintos factores, sin que ninguno de ellos haya podido demostrar fehacientemente su implicación en la génesis de la enfermedad. Uno de los implicados últimamente serían las horas anuales de sol o la vitamina D, lo cual podría justificar el aumento de la incidencia en nuestro país, que no se puede explicar solamente en base a factores genéticos o a un supuesto factor vírico.

En la actualidad se conoce el papel de las moléculas de adhesión en el desarrollo del proceso inflamatorio que tiene lugar en la esclerosis múltiple y que conduce a la aparición de las lesiones propias de la enfermedad. El Dr. Fernández señaló que hay distintos tipos de inflamación, con activación de diversas poblaciones linfocitarias que tienen distinta capacidad para producir lesiones de diferentes estructuras. Destacó el papel de la microglía, señalando que hay evidencias de activación de los microglíocitos un mes antes de que aparezca la lesión como tal. Todos estos hechos están conduciendo a que se tenga un mejor conocimiento de la patogenia de la enfermedad y, en consecuencia, a que se puedan diseñar tratamientos que actúen en varios planos. De



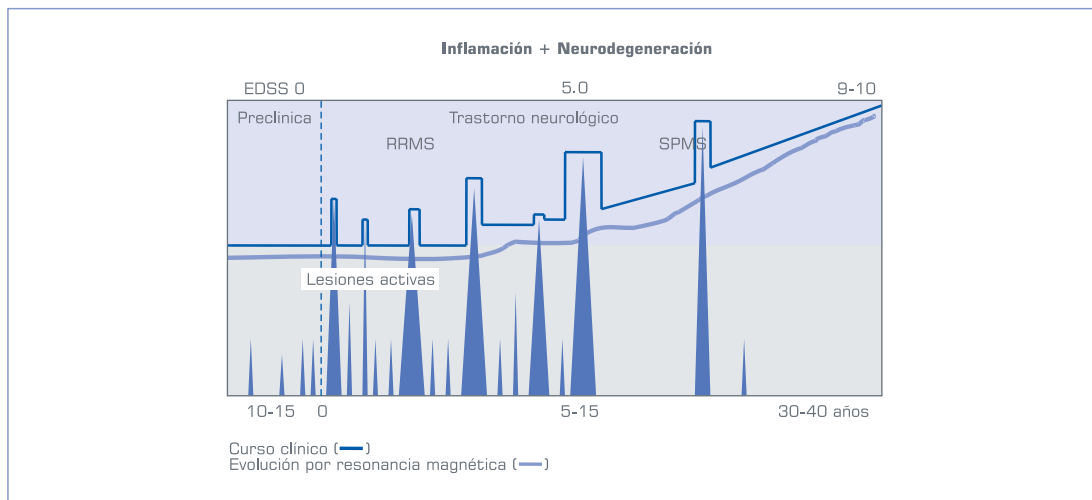


Figura 1: Curso clínico de la esclerosis múltiple.

esta forma se podría intervenir en los distintos niveles de la cascada inflamatoria, y tratar de proteger al sistema nervioso de la lesión con fármacos diseñados para que actúen en diferentes puntos.

El Dr. Fernández incidió de nuevo en la existencia de dos tipos de inflamación: una inflamación aguda y una inflamación crónica. En la aguda existiría un componente inflamatorio marcado y en la crónica sería más relevante el papel de la microglía. El abordaje terapéutico sería distinto en ambas fases.

Si se analizan las preparaciones microscópicas de las lesiones de la esclerosis múltiple, se comprueba que desde estadios precoces se identifican formaciones axonales argirófilas, que ya fueron descritas por Cajal en los casos de degeneración axonal. De esta forma, desde hace varios años se admite que en la esclerosis múltiple no sólo se produce una desmielinización, sino que además existe daño axonal, más precoz de lo que en un principio se pensó. Cuanto mayor es la inflamación, mayor es el daño axonal en la fase aguda de la enfermedad. En este sentido, el papel de la RM es

fundamental para la cuantificación de este daño y para el conocimiento de la patogenia de la enfermedad. Los pacientes con esclerosis múltiple pierden tejido con el paso del tiempo, de forma que estudiando los niveles de *N*-metilaspartato mediante espectroscopia por RM se ha comprobado que anualmente pierden el 8% de neuronas y axones. Existe evidencia, obtenida a partir de múltiples publicaciones, de que desde el primer brote se produce una pérdida de tejido nervioso, es decir, que desde el primer brote existe un proceso de neurodegeneración. Este hecho nos conduce al concepto de *ventana terapéutica*, según el cual el tiempo del que disponemos para actuar de forma eficaz en el pronóstico de la enfermedad es limitado. En los primeros momentos los fármacos son muy eficaces y con el tiempo su eficacia disminuye, dado que se invierte el equilibrio entre inflamación/degeneración, y los fármacos de los que disponemos en la actualidad actúan fundamentalmente sobre el proceso inflamatorio.

Teniendo en cuenta estas premisas, el Dr. Fernández propuso cuatro líneas de actuación terapéutica. En la primera línea se encontra-



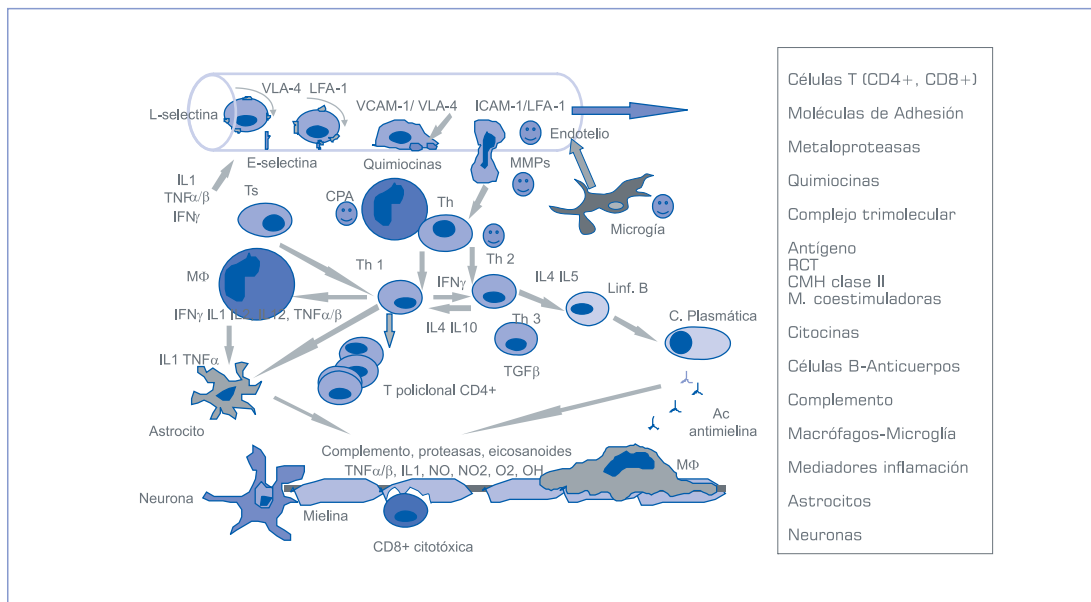


Figura 2: Neuroprotección: efectos biológicos del interferón beta en la esclerosis múltiple.

rían los fármacos inmunomoduladores, los interferones beta, el copolímero y las inmunoglobulinas humanas intravenosas en pacientes seleccionados. La segunda línea estaría constituida por los inmunosupresores, entre ellos la mitoxantrona, el natalizumab, la azatioprina y la ciclofosfamida. En la tercera línea se sitúan los tratamientos combinados, cuya eficacia y seguridad deben ser confirmadas, y el autotrasplante de células madre de origen hematológico. En la cuarta línea se incluyen los fármacos neuroprotectores y la terapia con células madre de médula ósea.

Respecto al papel neuroprotector de los interferones beta, la evidencia disponible es escasa. A la hora de obtener estas evidencias nos encontramos con la dificultad metodológica que supone la carencia de un método idóneo para la cuantificación del daño axonal y, en consecuencia, para confirmar el posible efecto neuroprotector de los fármacos. Los interferones beta podrían actuar impidiendo el aumento de metaloproteasas u operando de alguna forma sobre la microglia, además de te-

ner algún tipo de efecto neuroprotector directo (Figura 2).

Respecto al interferón beta-1a intramuscular existe alguna evidencia de su papel neuroprotector que se obtiene del análisis de los resultados del ETOMS, en el que se observa cómo en el segundo año de tratamiento disminuye de forma significativa el grado de atrofia cerebral. Algunos de los agentes neuroprotectores que se han propuesto son cannabinoides, los inhibidores de la COX-2, inhibidores de la calpaína, agentes antiglutamato y nootrópicos, entre otros.

El Dr. Fernández concluyó que en los pacientes con esclerosis múltiple existe evidencia de daño axonal, que los tratamientos disponibles en la actualidad disminuyen la inflamación aguda y podrían tener un papel neuroprotector, que se deben mejorar los métodos de detección del daño axonal, que se necesitan fármacos con actividad neuroprotectora y, lo que sería más importante, fármacos o terapias con capacidad para restaurar el daño ya producido.





Actualización sobre natalizumab

T. Arbizu

Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

SIMPOSIO SATELITE

El Dr. Arbizu resumió la historia reciente del natalizumab, señalando los cambios relevantes que, en cuanto a la situación administrativa del fármaco, se han producido durante el último año (Figura 3). Destacó el hecho de que estando próxima su comercialización el proceso de desarrollo del fármaco se paralizó por la aparición de tres casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (dos pacientes

con esclerosis múltiple tratados con interferón beta-1a intramuscular y natalizumab y un paciente con enfermedad de Crohn, todos ellos en tratamiento durante más de dos años). En la actualidad, reevaluada la relación riesgo-beneficio, se ha proseguido con el desarrollo del fármaco. La Agencia Europea de Medicamento ha autorizado su uso bajo ciertas limitaciones, y en algunos países europe-

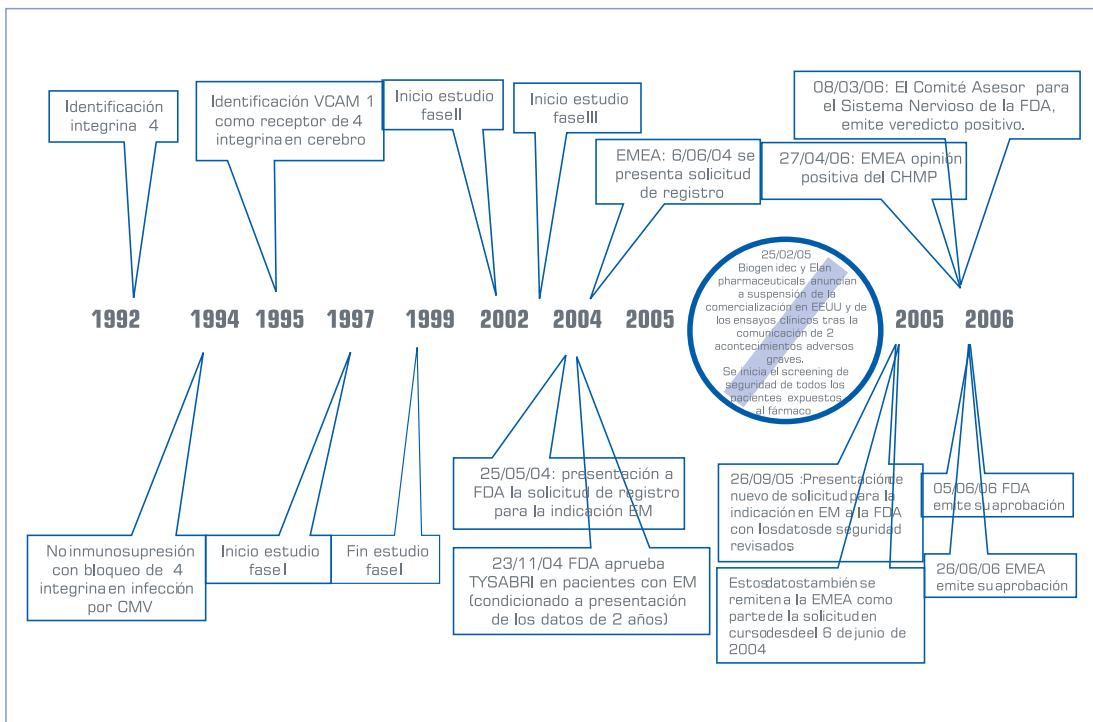
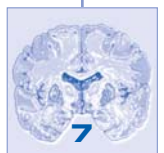


Figura 3: Desarrollo del natalizumab.



os ya se está utilizando. El Dr. Arbizu revisó el mecanismo de acción, concretando que el natalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a la alfa-4-integrina, una molécula de adhesión de los linfocitos T activados y otros leucocitos mononucleares, bloqueando la interacción de estas células con la pared vascular y, en consecuencia, su migración a través de la barrera hematoencefálica en los focos de desmielinización. Además, suprime la cascada inflamatoria al interferir en las interacciones celulares en el tejido del sistema nervioso central.

El Dr. Arbizu destacó las características y los hallazgos más relevantes del estudio AFFIRM, que evaluó la eficacia del fármaco frente a placebo. Destaca la disminución de la tasa de brotes en un 66% durante el primer año y en un 68% a los dos años, con una disminución del 42% en la progresión de la discapacidad (Figura 4) y una disminución significativa de las lesiones en T2 y de las lesiones captadoras de gadolinio. El porcentaje de pacientes libres de brotes a los dos años fue del 67%, frente al 41% en el grupo placebo.

El Dr. Arbizu revisó los datos disponibles respecto a la relevancia de la aparición de anticuerpos frente a natalizumab. El desarrollo de anticuerpos persistentes disminuye la eficacia del fármaco y aumenta el riesgo de reacciones adversas graves, siendo especialmente relevante su aparición entre los tres y los seis meses. De forma global, un 6% de los pacientes tratados con el fármaco desarrollaron anticuerpos persistentes y en otro 4% se detectaron anticuerpos de forma ocasional.

En el análisis de subgrupos del AFFIRM se ha visto que el fármaco es más eficaz en los pacientes con enfermedad más agresiva, es decir, en aquellos pacientes con más de dos brotes discapacitantes en el año previo, más de una lesión captadora de gadolinio y mayor número de lesiones en T2 durante el primer año. En el mismo estudio, se ha comprobado que el tiempo desde el inicio de los síntomas fue de 5 años y el tiempo desde el diagnóstico fue de 3 años, lo que significa que hoy en día aún existe un retraso en el diagnóstico de dos años.

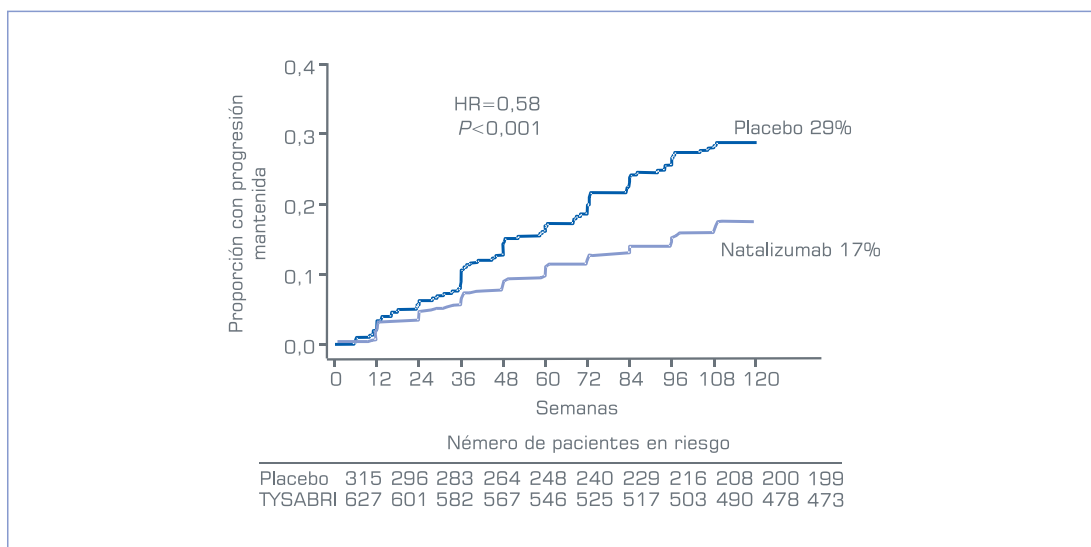


Figura 4: Riesgo de progresión de discapacidad (mantenido en 12 semanas): 42% de reducción del riesgo de progresión de la discapacidad en comparación con placebo.





El Dr. Arbizu destacó la participación nacional en los estudios AFFIRM (en monoterapia), SENTINEL (con interferón beta-1a intramuscular) y STRATA (estudio de extensión).

Respecto a la situación del fármaco en nuestro país, está en fase de negociación con la Agencia Española del Medicamento y es esperable que se autorice su empleo en pacientes con esclerosis múltiple agresiva y en monoterapia:

- Pacientes con elevada actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con interferón beta; pacientes que no han respondido a un curso completo y adecuado de un interferón:

- al menos un brote durante el año previo y
- al menos 9 lesiones hiperintensas en T2 o al menos una lesión captadora de gadolinio.
- Pacientes con esclerosis múltiple remitente recidivante grave de evolución rápida:
 - dos o más recaídas incapacitantes en un año y
 - una o más lesiones captadoras de gadolinio o un incremento significativo de la carga lesional en T2 en comparación con una RM anterior reciente.

En la actualidad es posible su uso gestionando su adquisición como "medicación extranjera".

Farmacovigilancia y gestión de la relación beneficio/riesgo de natalizumab

G. Belcher

Biogen Idec, Maidenhead, Reino Unido

A lo largo de su exposición, el Dr. Belcher revisó los puntos esenciales de la normativa internacional en lo que se refiere a farmacovigilancia activa y política de minimización de riesgos cuando se emplean fármacos para uso humano. Posteriormente revisó la situación actual en relación con el natalizumab. Comenzó diciendo que la farmacovigilancia y la gestión de riesgos ha sido siempre un requisito para la comercialización de fármacos,

pero que en la actualidad se ha generado una normativa más específica al respecto.

En la historia de la regulación de los fármacos ha habido distintas fases. La primera se centró en asegurar la calidad de los fármacos, mediante una serie de condiciones en los procesos de fabricación. La segunda se centró en demostrar la eficacia, desarrollándose toda la normativa referente a los ensa-



yos clínicos, y las bases de la medicina basada en la evidencia (Tabla 1).

En la década de los setenta se constató que los fármacos mejoraban su tolerabilidad, posteriormente se vio que podían aparecer efectos secundarios no descritos previamente cuando los fármacos se utilizaban para el tratamiento crónico, lo que dio lugar a que en los ochenta se publicaran estudios a largo plazo, que ya son estudios de farmacovigilancia. Hacia el 2000 se "tecnifica" la farmacovigilancia, y se hace necesaria su planificación y la elaboración de planes de gestión de riesgos, a fin de documentar los riesgos a largo plazo y de tratar de minimizarlos.

Esto ha conducido a la elaboración por la Agencia Europea del Medicamento de un documento específico. En este documento se establece que todos los productos nuevos requieren que se diseñe este plan de farmacovigilancia, que debe especificarse por escrito en el documento correspondiente. Este tipo de planificación no es nuevo, pero se añade una sección que hace referencia a la minimización de riesgos. En este documento deben incluirse las siguientes secciones:

- *Especificación de seguridad*: que debe incluir los riesgos conocidos, los riesgos po-

tenciales, la información perdida o desconocida, y los riesgos potenciales derivados de las características farmacológicas del fármaco.

- *Plan de farmacovigilancia*: estudios para caracterizar y mitigar los efectos secundarios ocurridos tras la comercialización.
- *Plan de minimización de riesgos*: actuación para la minimización de riesgos, contraindicaciones, tiempo aconsejado de tratamiento (información ya contenida en la ficha técnica), advertencias y limitaciones (limitación de uso sólo en ciertos centros o en ciertas circunstancias).

La Agencia Europea del Medicamento contempla sanciones importantes en el caso de que no se disponga de este plan o de que no se cumpla adecuadamente.

El Dr. Belcher concretó que el natalizumab hay sido aprobado por su clara eficacia y su superioridad con relación a los otros fármacos disponibles en la actualidad, de forma que, a pesar de las reacciones adversas detectadas, la relación beneficio/riesgo es positiva (Tabla 2). Su eficacia está bien establecida a pesar del riesgo de aparición de leucoencefalopatía multifocal progresiva y otros efectos adversos. La aprobación lleva unida la elaboración y desarrollo de un plan de

Tabla 1: Breve historia de la regulación farmacológica.

- Hasta los años treinta: calidad de los productos farmacéuticos.
- Década de los cuarenta: primeros ensayos clínicos.
- Década de los sesenta: normas de los estudios preclínicos.
- Década de los setenta: metodología de los ensayos clínicos (eficacia), comunicaciones espontáneas postcomercialización (efectos adversos graves).
- Década de los ochenta: resultados de los estudios (objetivos significativos), inicio de la farmacovigilancia activa (estudios PEM).
- Década de los noventa: farmacoeconomía y farmacovigilancia activa como obligaciones tras la comercialización (farmacoepidemiología).
- Actualmente: estudios clínicos a largo plazo, planes de farmacovigilancia, planes de control del riesgo.



**Tabla 2:** Plan de farmacovigilancia. Estudios más importantes sobre la evaluación de riesgos.

		Farmacología clínica/ preclínica	Ensayo de redosificación	Registro EE.UU. TOUCH	Estudio de cohortes observacional TYGRIS	Registro de embarazo	Comunicaciones espontáneas sobre reacciones adversas
Riesgos conocidos	LMP*	+	+	+	+		+
	Infecciones oportunistas		+	+	+		+
	Alergia/ anticuerpos		+		+		+
Riesgos posibles	Cáncer		+		+		+
	Otros		+		+		+
Información inadecuada o falta de información	Reacciones adversas poco frecuentes		+		+		+
	Seguridad en poblaciones especiales				+	+	+
	Embarazo		+		+	+	

*LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva.

gestión de riesgos bien definido que se detalla a continuación (Tabla 3).

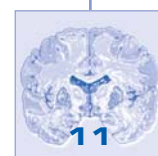
• *Especificación de seguridad:*

- *Riesgos conocidos:* incluyen la hipersensibilidad a proteínas, desarrollo de autoanticuerpos, leucoencefalopatía multifocal progresiva, infecciones.

- *Riesgos potenciales:* cáncer, alteración de la respuesta inmunitaria.
- *Información desconocida:* embarazo, efectos secundarios raros, poblaciones especiales (niños, ancianos, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, etc.), malformaciones congénitas, evolución del embarazo. Se desconoce lo que ocu-

Tabla 3: Plan europeo de minimización del riesgo con natalizumab.

- Plan de formación médica (acorde con las autoridades locales)
 - Población de pacientes que van a recibir tratamiento: guía SmPC
 - Leucoencefalopatía multifocal progresiva: diagnóstico y tratamiento
 - Infección: identificación del microorganismo
 - Otros riesgos
- Información/educación del paciente
 - Tarjeta de alerta: síntomas de leucoencefalopatía multifocal progresiva e infección grave
- Evaluación de la efectividad de las actividades de minimización del riesgo



re cuando se retira el fármaco por cualquier circunstancia y luego se debe reintroducir. Actualmente se han tratado más de 4000 pacientes. No se han detectado casos de insuficiencia hepática aguda.

- *Plan de farmacovigilancia:*
 - *Estudios preclínicos (animales):* estudio de posibles alteraciones de inmunidad, valoración de infecciones oportunistas.
 - *Ensayos clínicos:* pendientes de completar; valoración del perfil de seguridad global; estudios observacionales a largo plazo (valoración de infecciones oportunistas).
 - *Registro de embarazos.*
 - *Notificación de reacciones adversas inesperadas:* reacciones de hipersensibilidad, infecciones oportunistas graves. En el caso de detección de estas reacciones se realizará un seguimiento y se concretará una serie de datos específicos respecto a la aparición, evolución y circunstancias asociadas.

En Estados Unidos es necesario que todos los que lo empleen estén registrados en la empresa. En Europa se ha establecido el programa TYGRIS, que ha sido aprobado por la Agencia Europea del Medicamento. TYGRIS es un estudio de cohortes, que incluye 5000 pacientes seguidos durante 5 años, en el que se identifican las reacciones adversas graves

(leucoencefalopatía multifocal progresiva, infecciones oportunistas, neoplasias).

- *Plan de minimización de riesgos en Europa:* Se incluyen:
 - Especificaciones respecto a los enfermos a tratar.
 - Especificaciones acerca de los pacientes que no se deben tratar: enfermos de cáncer, inmunodeprimidos.
 - Información y formación para el paciente: tarjeta de alerta en la que se especifican los síntomas que deben hacer que consulte a su médico: síntomas sugestivos de infecciones y de infecciones graves; información para los familiares, dado que en caso de leucoencefalopatía multifocal progresiva es posible que el paciente no se dé cuenta de los cambios.
 - Información sobre cómo diagnosticar y tratar la leucoencefalopatía multifocal progresiva.
 - Cómo tratar y manejar al paciente.
 - Pauta de administración de las infusiones del fármaco e indicaciones sobre cuándo se deben interrumpir dichas infusiones.

Con este tipo de actuaciones, aunque no se eliminan los riesgos, se espera que disminuyan y que, diagnosticando cualquier infección grave precozmente, sus consecuencias serán menores. En cualquier caso, el objetivo es la mejoría de la calidad de vida, manteniendo un perfil adecuado de seguridad.

