

25/04/2016
EMA/266665/2016

Agentura EMA potvrzuje doporučení k minimalizaci rizika mozkové infekce PML při užívání přípravku Tysabri

U pacientů vystavených vyššímu riziku je vhodné zvážit častější vyšetření MRI

Dne 25. února 2016 dokončila agentura EMA svůj přezkum známého rizika progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) při užívání léčivého přípravku na roztroušenou sklerózu Tysabri (natalizumab) a potvrdila původní doporučení¹ určená k minimalizaci tohoto rizika.

PML je vzácná infekce mozku vyvolaná virem John Cunningham (JCV). Tento virus je v běžné populaci velmi rozšířený a obvykle je neškodný. U osob s oslabeným imunitním systémem však může vést k PML. Nejčastějšími příznaky PML jsou progresivní slabost, potíže s řečí a komunikací, změny zraku a někdy změny nálady nebo chování. PML je velmi závažné onemocnění, které může vést k těžkému postižení nebo úmrtí.

Nedávno provedené studie naznačují, že včasná detekce a léčba PML v době, kdy je onemocnění asymptomatické (dosud se nachází v počátečních stádiích a nevykazuje žádné příznaky), může výsledky pacientů zlepšit. Asymptomatické případy PML lze odhalit pomocí vyšetření MRI a odborníci v oblasti MRI zobrazování a léčby roztroušené sklerózy souhlasí s tím, že zjednodušené protokoly MRI (které umožňují kratší vyšetření a rovněž omezují zátěž pro pacienty podstupující vyšetření) umožňují identifikaci lézí PML. Všichni pacienti užívající přípravek Tysabri by měli podstoupit úplné vyšetření MRI alespoň jednou za rok. Na základě nových údajů však agentura EMA doporučila, aby se u pacientů vystavených vyššímu riziku PML zvážilo častější vyšetření MRI (např. jednou za 3 až 6 měsíců) prováděné podle zjednodušených protokolů. Pokud se objeví léze naznačující možné onemocnění PML, měl by se protokol MRI rozšířit o „T1 vážené zobrazení MRI po podání kontrastní látky“ a mělo by se zvážit testování mozkomíšního moku na přítomnost JCV.

Nové údaje z rozsáhlých klinických studií rovněž naznačují, že u pacientů, kteří nebyli před zahájením léčby přípravkem Tysabri léčeni imunosupresivou (léčivými přípravky, které snižují aktivitu imunitního systému), souvisí hladina protilátek proti JCV v krvi („protilátkový index“) s mírou rizika rozvoje PML. S ohledem na nové důkazy se má za to, že pacienti jsou vystaveni vyššímu riziku rozvoje PML, pokud:

- měli pozitivní výsledky testu na JCV a
- byli léčeni přípravkem Tysabri déle než 2 roky a

¹ [Doporučení výboru PRAC](#) vydaná dne 11. února 2016

- buď před zahájením léčby přípravkem Tysabri užívali imunosupresiva, nebo imunosupresiva neužívali a mají vysoký index protilátek proti JCv.

U těchto pacientů by se mělo v léčbě přípravkem Tysabri pokračovat, pouze pokud přínosy převyšují rizika.

Pokud existuje podezření na PML, je nutné léčba přípravkem Tysabri přerušit, dokud není PML vyloučena.

Doporučení agentury EMA jsou založena na prvotním přezkumu, který provedl její Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (PRAC). Doporučení výboru PRAC byla zaslána Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP), který je potvrdil a přijal své konečné stanovisko. Stanovisko výboru CHMP bylo postoupeno Evropské komisi, která vydala právně závazné rozhodnutí platné v celé EU.

Informace pro pacienty

- Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML, závažná mozková infekce) je známým méně častým rizikem při užívání léčivého přípravku na roztroušenou sklerózu Tysabri. Byla vydána nová doporučení, která mohou pomoci PML včas odhalit a zlepšit výsledky pacientů.
- Riziko rozvoje PML u vás závisí na několika faktorech, například na tom, zda máte v krvi protilátky proti JC viru (znamení, že jste se dostali do kontaktu s virem, který PML způsobuje) a jaká je jejich hladina, jak dlouho jste byli přípravkem Tysabri léčeni a zda jste předtím, než jste začali přípravek Tysabri užívat, byli či nebyli léčeni léky, které potlačují imunitní systém. Váš lékař bude po zvážení těchto faktorů schopen vám poradit ohledně rizika rozvoje PML.
- Před zahájením léčby přípravkem Tysabri a poté pravidelně v jejím průběhu vám bude váš lékař provádět krevní testy na změření hladiny protilátek proti JC viru a vyšetření MRI kvůli kontrole vašeho zdravotního stavu. Váš lékař rovněž vyšetří známky a příznaky, které by mohly naznačovat rozvoj PML. Pokud se bude lékař domnívat, že jste vystaveni vyššímu riziku rozvoje PML, mohou být tyto testy prováděny častěji.
- Při podezření na rozvoj PML lékař léčbu přípravkem Tysabri přeruší, dokud nebude možné PML vyloučit.
- Příznaky PML se mohou podobat příznakům záchvatu roztroušené sklerózy a zahrnují zhoršující se slabost, potíže s řečí a komunikací, problémy se zrakem a někdy změny nálady nebo chování. Pokud se domníváte, že se vaše onemocnění zhoršuje, nebo pokud si během užívání přípravku Tysabri a po dobu až 6 měsíců po ukončení léčby přípravkem Tysabri všimnete nových nebo neobvyklých příznaků, co nejdříve si promluvte se svým lékařem.
- Další informace o riziku PML při užívání přípravku Tysabri naleznete na výstražné kartičce pacienta, kterou vám vydal váš lékař. Je důležité, abyste si tuto kartičku pečlivě přečetli. Tuto kartičku noste stále při sobě a seznamte s jejím obsahem také svého partnera nebo pečovatele.
- Jestliže máte jakékoli otázky nebo obavy, obraťte se na svého lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka.

Informace pro zdravotnické pracovníky

Známými rizikovými faktory rozvoje PML u pacientů léčených přípravkem Tysabri jsou přítomnost protilátek proti JC viru, léčba přípravkem Tysabri po dobu více než dvou let a předchozí užívání imunosupresiv. Sloučené údaje z rozsáhlých klinických studií naznačují, že u pacientů, kteří dříve

neužívali imunosupresiva, souvisí hladina protilátek proti JC viru (index) s mírou rizika rozvoje PML. Na základě těchto údajů jsou k dispozici aktualizované odhady rizika rozvoje PML² u pacientů pozitivních na protilátky proti JC viru léčených přípravkem Tysabri, které jsou uvedeny v tabulce 1 níže:

Tabulka 1: Odhady rizika rozvoje PML na 1000 pacientů u pacientů pozitivních na protilátky proti JC viru*

Délka užívání přípravku Tysabri	Bez předchozího užívání imunosupresiv				Předchozí užívání imunosupresiv
	Bez hodnoty indexu	Index 0,9 nebo menší	Index 0,9 až 1,5	Index větší než 1,5	
1–12 měsíců	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13–24 měsíců	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
25–36 měsíců	2	0,2	0,8	3	4
37–48 měsíců	4	0,4	2	7	8
49–60 měsíců	5	0,5	2	8	8
61–72 měsíců	6	0,6	3	10	6

*z informací pro lékaře o přípravku Tysabri a pokynů pro léčbu

Výše uvedené aktualizované odhady rizika ukazují, že riziko rozvoje PML je malé a menší, než se dříve odhadovalo, při hodnotách protilátkového indexu 0,9 nebo nižších, a podstatně se zvyšuje u pacientů s hodnotami indexu přesahujícími 1,5, kteří byli přípravkem Tysabri léčeni déle než 2 roky. U pacientů s negativními výsledky testu na protilátky proti JC viru zůstává odhad rizika rozvoje PML nezměněn, a sice 0,1 na 1000 pacientů.

Podrobnější informace o stratifikaci rizika, diagnóze a léčbě PML budou zahrnuty do aktualizovaných informací pro lékaře a pokynů pro léčbu přípravkem Tysabri.

Zdravotníci pracovníci by se měli řídit těmito doporučeními:

- Před zahájením léčby přípravkem Tysabri by měli být pacienti a pečovatelé informováni o riziku PML. Pacienti by měli být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se domnívají, že se jejich onemocnění zhoršuje nebo pokud si všimnou nových nebo neobvyklých příznaků.
- Před zahájením léčby by mělo být pro pozdější porovnání k dispozici výchozí vyšetření MRI (obvykle do 3 měsíců) a měl by se provést test na protilátky proti JC viru za účelem stratifikace rizika rozvoje PML.

² Odhadované míry rizika rozvoje PML byly odvozeny pomocí metody životních tabulek založené na sloučené kohortě 21 696 pacientů, kteří se zúčastnili klinických studií STRATIFY-2, TOP, TYGRIS a STRATA. Další stratifikace rizika rozvoje PML podle intervalu indexu protilátek proti JC viru u pacientů, kteří dříve neužívali imunosupresiva, byla odvozena z kombinováním celkového ročního rizika s distribucí protilátkového indexu.

- Během léčby přípravkem Tysabri by měli být pacienti v pravidelných intervalech sledováni s ohledem na známky a příznaky nové neurologické dysfunkce a v průběhu léčby by se mělo alespoň jednou ročně provádět vyšetření MRI.
- U pacientů s vyšším rizikem rozvoje PML by se mělo zvážit častější vyšetření MRI (např. jednou za 3–6 měsíců) s použitím zkráceného protokolu (např. FLAIR, T2 vážené a difúzně vážené (DW) zobrazení), neboť včasná detekce PML u asymptomatických pacientů je spojena s lepšími výsledky PML.
- PML by se měla brát v úvahu při diferenciální diagnostice jakéhokoli pacienta s neurologickými příznaky a/nebo novými mozgovými lézemi na zobrazení MRI. Byly hlášeny případy asymptomatické PML zjištěné na základě zobrazení MRI a pozitivního nálezu DNA JC viru v mozkomíšním moku.
- Při podezření na PML by se měl protokol MRI rozšířit o T1 vážené zobrazení a mělo by se zvážit testování mozkomíšního moku na přítomnost DNA JC viru pomocí ultrasenzitivní PCR.
- Pokud existuje podezření na PML, je nutné léčbu přípravkem Tysabri přerušit, dokud není PML vyloučena.
- U pacientů s negativním nálezem protilátek by se měly testy na protilátky proti JC viru provádět každých 6 měsíců. Pacienti, kteří mají nízké hodnoty indexu a v minulosti neužívali imunosupresiva, by měli rovněž opakovaně podstupovat testy každých 6 měsíců, jakmile délka léčby přesáhne 2 roky.
- Po 2 letech léčby je třeba pacienty znovu informovat o riziku PML při užívání přípravku Tysabri.
- Pacienti a pečovatelé by měli být poučeni, že je zapotřebí zůstat na pozoru s ohledem na riziko rozvoje PML po dobu až 6 měsíců po vysazení přípravku Tysabri.

Více o léčivém přípravku

Tysabri je léčivý přípravek, který se používá k léčbě dospělých s vysoce aktivní roztroušenou sklerózou (RS), což je onemocnění postihující nervy, při kterém zánět ničí ochrannou pochvu obklopující nervové buňky. Přípravek Tysabri se používá u tzv. „relabující-remitující“ RS, kdy má pacient záchvaty (relapsy) mezi obdobími bez příznaků (remisemi). Používá se tehdy, pokud onemocnění nereaguje na léčbu interferonem beta nebo glatiramer-acetátem (jinými typy léků používanými k léčbě RS) nebo je závažné a rychle se zhoršuje.

Léčivá látka přípravku Tysabri, natalizumab, je monoklonální protilátka (druh proteinu), která byla vyvinuta tak, aby rozpoznala určitou část proteinu zvaného „ $\alpha\beta 1$ integrin“ a navázala se na ni. Tento protein se nachází na povrchu většiny leukocytů (bílých krvinek, které se účastní zánětlivého procesu). Tím, že se váže na integrin, zabraňuje natalizumab leukocytům přecházet z krve do mozku a snižuje tak zánět a poškození nervů způsobené RS.

Přípravek Tysabri byl v Evropské unii registrován v červnu 2006.

Více o postupu

Přezkoumání přípravku Tysabri bylo zahájeno dne 7. května 2015 na žádost Evropské komise podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004.

Přezkoumání provedl nejprve Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (PRAC), což je výbor zodpovědný za hodnocení otázek bezpečnosti u humánních léčivých přípravků, a vydal soubor doporučení. Doporučení výboru PRAC byla zaslána Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP), který má na starosti všechny otázky týkající se humánních léčivých přípravků a který přijal v této věci konečné stanovisko agentury.

Stanovisko výboru CHMP bylo postoupeno Evropské komisi, která dne 25/04/2016 vydala konečné právně závazné rozhodnutí platné ve všech členských státech EU.

Kontakt na naši tiskovou mluvčí

Monika Benstetter

Tel.: +44 (0)20 3660 8427

E-mail: press@ema.europa.eu