



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

25/04/2016  
EMA/266665/2016

## EMA bekræfter anbefalinger til mindskelse af risikoen for PML-hjerneinfektion med Tysabri

For patienter med højere risiko bør hyppigere MRI-skanning overvejes

Den 25. februar 2016 afsluttede EMA sin gennemgang af den kendte risiko for progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) med lægemidlet mod multipel sklerose Tysabri (natalizumab), og bekræftede sine oprindelige anbefalinger<sup>1</sup> for minimering af denne risiko.

PML er en sjælden hjerneinfektion, der forårsages af John Cunningham-virus (JC-virus). Dette virus er meget udbredt hos den almindelige befolkning og er normalt harmløst. Det kan imidlertid medføre PML hos personer med svækket immunsystem. De hyppigste symptomer på PML er tiltagende svaghed, tale- og kommunikationsbesvær, synsændringer og undertiden ændringer i humør eller adfærd. PML er en meget alvorlig sygdom, der kan føre til svær invaliditet eller død.

Nyere undersøgelser viser, at udfaldet for patienterne kan forbedres ved tidlig opdagelse og behandling af PML, mens sygdommen endnu er i de indledende stadier og er uden symptomer (asymptomatisk). Asymptomatiske tilfælde af PML kan påvises ved MRI-skanning, og eksperter inden for MRI og multipel sklerose er enige om, at PML-forandringerne kan identificeres med forenklede MRI-protokoller (som giver mulighed for kortere procedurer og desuden er mindre belastende for de patienter, der skannes). Alle patienter, der får Tysabri, bør have foretaget fuldstændig MRI-skanning mindst én gang årligt, men på grundlag af de nye data anbefalede EMA, at det bør overvejes at MRI-skane patienter med større risiko for PML hyppigere (f.eks. hver 3. til 6. måned) efter de forenklede protokoller. Hvis der konstateres forandringer tydende på PML, bør MRI-protokollen udvides til at omfatte "kontrastforstærket T1-vægtet MRI", og det bør overvejes at undersøge spinalvæsken for JC-virus.

Nye data fra store kliniske undersøgelser tyder desuden på, at der er sammenhæng mellem blodets indhold af JC-virus-antistoffer ("antistofindeks") og risikoen for PML for patienter, der ikke har været i behandling med immundæmpende lægemidler (immunosuppressiva) før påbegyndelse af behandlingen med Tysabri. På baggrund af de nye resultater anses patienterne for at have højere risiko for at udvikle PML, hvis de:

- er testet positive for JC-virus, og
- har været i behandling med Tysabri i over 2 år, og
- enten har fået et immundæmpende middel før de begyndte at få Tysabri eller har højt JC-virus-antistofindeks uden at have fået immundæmpende midler.

<sup>1</sup> [PRAC's anbefalinger](#) udstedt den 11. februar 2016



Hos sådanne patienter bør behandlingen med Tysabri kun fortsættes, hvis fordelene er større end risiciene.

Hvis der på noget tidspunkt er mistanke om PML, skal behandlingen med Tysabri standses, indtil PML er udelukket.

EMA's anbefalinger bygger på en indledende gennemgang foretaget af agenturets Udvalg for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning (PRAC). PRAC's anbefalinger blev overgivet til Udvalget for Lægemidler til Mennesker (CHMP), som vedtog udvalgets endelige udtalelse. CHMP's udtalelse blev derefter overgivet til Europa-Kommissionen, som vedtog en retligt bindende beslutning med gyldighed i hele EU.

### **Information til patienter**

- Den alvorlige hjerneinfektion PML (progressiv multifokal leukoencefalopati) er kendt som en ikke almindelig risiko ved lægemidlet Tysabri, der anvendes mod multipel sklerose. Der er udstedt nye anbefalinger, som kan være medvirkende til tidlig opdagelse af PML og bedre udfald for patienternes.
- Din risiko for PML afhænger af en række faktorer, såsom om du har haft antistoffer mod JC-virus i blodet (som tegn på, at du har været udsat for det virus, der forårsager PML) og i hvilken koncentration, hvor længe du har fået Tysabri, og om du har fået lægemidler, der undertrykker immunsystemet, før du begyndte behandlingen med Tysabri. Ud fra disse faktorer vil din læge kunne fortælle dig om din risiko for at få PML.
- Før påbegyndelse af behandlingen med Tysabri, og derefter regelmæssigt under behandlingen, vil din læge tage blodprøver til bestemmelse af indholdet af antistoffer mod JC-virus og lade foretage MRI-skanning for at overvåge din tilstand. Lægen vil desuden kontrollere dig for tegn og symptomer, der tyder på PML. Disse test vil muligvis blive foretaget oftere, hvis du vurderes til at have højere risiko for PML.
- Ved mistanke om PML vil lægen standse behandlingen med Tysabri, indtil PML kan udelukkes.
- Symptomerne på PML kan svare til symptomerne på et anfald af multipel sklerose og kan bestå i tiltagende svaghed, tale- og kommunikationsbesvær, synsvanskeligheder og undertiden ændringer i humør og adfærd. Hvis du mener, at sygdommen er ved at blive værre, eller hvis du bemærker nye eller usædvanlige symptomer, mens du bruger Tysabri og i indtil 6 måneder efter at være holdt op med Tysabri, skal du snarest tale med lægen.
- Flere oplysninger om risikoen for PML med Tysabri findes på det patientkort, du har fået udleveret af din læge. Det er vigtigt, at du læser dette kort omhyggeligt. Hav kortet på dig, og sørg for, at din partner eller omsorgsgiver kender dets indhold.
- Spørg lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.

### **Information til sundhedspersoner**

Kendte risikofaktorer for at udvikle PML ved behandling med Tysabri er tilstedeværelse af antistoffer mod JC-virus, behandling med Tysabri længere end to år, samt forudgående brug af immunosuppressiva. Pooled data fra store kliniske undersøgelser tyder på, at der for patienter, der ikke tidligere har fået immunosuppressiva, er sammenhæng mellem niveauet af anti-JC-virus antistofrespons (-indeks) og risikoen for PML. På grundlag af disse data foreligger der ajourførte

beregninger af risikoen for PML<sup>2</sup> ved behandling af JC-virus-antistof-positive patienter med Tysabri, som vist i tabel 1 nedenfor:

**Tabel 1: Risiko for PML (pr. 1 000 patienter) for anti-JC-virus-antistofpositive patienter\***

Varighed af anvendelse af Tysabri	Ingen tidligere anvendelse af immunosuppressiva				Tidligere anvendelse af immunosuppressiva
	Ingen indeksværdi	Indeks 0,9 eller derunder	Indeks 0,9 til 1,5	Indeks over 1,5	
1-12 måneder	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13-24 måneder	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
25-36 måneder	2	0,2	0,8	3	4
37-48 måneder	4	0,4	2	7	8
49-60 måneder	5	0,5	2	8	8
61-72 måneder	6	0,6	3	10	6

\* fra retningslinjerne "Physician Information and Management Guidelines" for Tysabri

De ajourførte risikoberegninger viser, at ved antistof-indekstærder på 0,9 eller derunder er risikoen for at udvikle PML lille og lavere end tidligere beregnet, og at risikoen øges væsentligt ved indeks over 1,5 og behandling med Tysabri længere end 2 år. Hos patienter, der er testet negative for JC-virus-antistoffer, er den beregnede risiko for PML uændret 0,1 pr. 1 000 patienter.

Mere detaljerede oplysninger om risikostratificering, diagnose og behandling af PML vil indgå i de ajourførte retningslinjer "Physician Information and Management Guidelines" for Tysabri.

For sundhedspersoner gælder følgende anbefalinger:

- Før påbegyndelse af behandling med Tysabri bør patienter og omsorgsgivere adviseres om risikoen for PML. Patienterne bør instrueres om at søge læge, hvis de mener, at sygdommen er ved at blive værre, eller hvis de bemærker nye eller usædvanlige symptomer.
- Før påbegyndelse af behandlingen bør der foreligge en baseline-MRI (sædvanligvis inden for 3 måneder) som reference, og der bør foretages en baseline-anti-JCV antistoftest for at underbygge risikostratificeringen for PML.
- Under behandlingen med Tysabri bør patienterne overvåges regelmæssigt for tegn og symptomer på ny neurologisk dysfunktion, og der bør foretages en fuldstændig hjerne-MRI mindst én gang årligt i hele behandlingens varighed.

<sup>2</sup> Beregningen af risikoen for PML blev foretaget med livstabelmetoden på grundlag af den poolede kohorte på 21 696 patienter, som deltog i de kliniske undersøgelser STRATIFY-2, TOP, TYGRIS, og STRATA. Yderligere stratificering af PML-risikoen efter anti-JC virus-antistofindeks for patienter, der ikke tidligere havde brugt immunosuppressiva, blev foretaget ved kombination af den samlede årlige risiko med fordelingen af antistofindeks.

- For patienter med højere risiko for PML bør der overvejes hyppigere MRI-skanning (f.eks. hver 3.-6. måned) med brug af en forkortet protokol (f.eks. FLAIR, T2-vægtet og DW-billeddannelse), da tidligere opdagelse af PML hos asymptomatiske patienter er forbundet med bedre udfald af PML.
- PML bør overvejes ved differentialdiagnose af alle patienter med neurologiske symptomer og/eller nye hjerneforandringer på MRI. Der er beskrevet tilfælde af asymptomatisk PML baseret på MRI og positiv JC-virus-DNA-test i cerebrospinalvæske.
- Ved mistanke om PML bør MRI-protokollen udvides til at omfatte kontrastforstærket T1-vægtet billeddannelse, og det bør overvejes at undersøge cerebrospinalvæsken for JC-virus-DNA ved hjælp af ultrafølsom PCR.
- Hvis der på noget tidspunkt er mistanke om PML, skal behandlingen med Tysabri standses, indtil PML er udelukket.
- Der bør testes for anti-JC-virus-antistoffer hver 6. måned hos antistofnegative patienter. Patienter med lavt indeks og uden tidligere behandling med immunosuppressiva bør desuden på ny testes hver 6. måned, når de har været behandlet i 2 år.
- Efter 2 års behandling bør patienterne på ny informeres om risikoen for PML med Tysabri.
- Patienter og omsorgsgivere bør adviseres om fortsat at være opmærksomme på risikoen for PML i op til 6 måneder efter seponering af Tysabri.

---

## Mere om lægemidlet

Tysabri er et lægemiddel til behandling af voksne med højaktiv multipel sklerose (MS), som er en nervesygdom, hvor den beskyttende skede omkring nervecellerne ødelægges ved inflammation. Tysabri anvendes ved den form af MS, der kaldes recidiverende-remitterende multipel sklerose, hvor patienten har tilbagefald af symptomer (recidiv) ind mellem symptomfri perioder (remission). Det anvendes, når behandling med visse andre lægemidler, der anvendes mod MS (beta-interferon eller glatirameracetat) ikke har virket, eller sygdommen er svær og hurtigt forværres.

Det aktive stof i Tysabri, natalizumab, er et protein af typen monoklonalt antistof. Det er fremstillet, så det genkender og bindes til en bestemt del af proteinet  $\alpha\beta 1$ -integrin. Dette protein findes på overfladen af de fleste hvide blodlegemer (leukocytter), som deltager i inflammationsprocessen. Ved at bindes til integrinet forhindrer natalizumab leukocytterne i at vandre fra blodet ind i hjernen, hvorved det nedsætter den inflammation og nervebeskadigelse, der forårsages af MS.

Tysabri blev godkendt i Den Europæiske Union i juni 2006.

## Mere om proceduren

Gennemgangen af Tysabri blev indledt den 7. maj 2015 på anmodning af Europa-Kommissionen i medfør af artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004.

Gennemgangen blev foretaget af Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelvurdering (PRAC), som har ansvar for vurdering af sikkerhedsspørgsmål vedrørende lægemidler til mennesker, og som fremsatte et sæt anbefalinger. Anbefalingerne fra PRAC blev overgivet til Udvalget for Lægemidler til

Mennesker (CHMP), som har ansvar for alle spørgsmål vedrørende lægemidler til mennesker, og som vedtog agenturets endelige udtalelse.

CHMP's udtalelse blev overgivet til Europa-Kommissionen, som 25/04/2016 vedtog en endelig retligt bindende beslutning med gyldighed i alle EU-medlemsstater.

### **Kontakt vores pressemedarbejder**

---

Monika Benstetter

Tlf. +44 (0) 20 3660 8427

E-mail: [press@ema.europa.eu](mailto:press@ema.europa.eu)