



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

25/04/2016
EMA/266665/2016

Ο EMA επιβεβαιώνει τις συστάσεις για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου εγκεφαλικής λοίμωξης PML με το Tysabri

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο πραγματοποίησης συχνότερων σαρώσεων με MRI σε ασθενείς υψηλότερου κινδύνου

Στις 25 Φεβρουαρίου 2016, ο EMA ολοκλήρωσε την επανεξέτασή του σχετικά με τον γνωστό κίνδυνο προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML) με το φάρμακο για τη σκλήρυνση κατά πλάκας Tysabri (ναταλιζουμάμη) και επιβεβαίωσε τις αρχικές συστάσεις¹ που στοχεύουν στην ελαχιστοποίηση αυτού του κινδύνου.

Η PML είναι μια σπάνια λοίμωξη του εγκεφάλου η οποία προκαλείται από τον ιό John Cunningham (JC). Αυτός ο ιός είναι πολύ συχνός στον γενικό πληθυσμό και συνήθως είναι αβλαβής· ωστόσο, μπορεί να οδηγήσει σε PML σε άτομα των οποίων το ανοσοποιητικό σύστημα είναι εξασθενημένο. Τα πιο συχνά συμπτώματα της PML είναι προϊούσα αδυναμία, δυσκολίες στην ομιλία και στην επικοινωνία, αλλαγές στην όραση και ορισμένες φορές αλλαγές στη διάθεση ή στη συμπεριφορά. Η PML είναι μια πολύ σοβαρή πάθηση που μπορεί να προκαλέσει σοβαρή αναπηρία ή θάνατο.

Πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν ότι η πρόωγη ανίχνευση και θεραπεία της PML, όταν η νόσος είναι ασυμπτωματική (βρίσκεται ακόμα σε αρχικό στάδιο και δεν εμφανίζει συμπτώματα), μπορεί να βελτιώσει τις εκβάσεις των ασθενών. Οι σαρώσεις με μαγνητική τομογραφία (MRI) μπορούν να ανιχνεύσουν ασυμπτωματικές περιπτώσεις PML και οι ειδικοί στον τομέα της MRI και της σκλήρυνσης κατά πλάκας συμφωνούν ότι τα απλοποιημένα πρωτόκολλα MRI (τα οποία επιτρέπουν συντομότερες διαδικασίες και περιορίζουν επίσης την επιβάρυνση των ασθενών που υποβάλλονται σε σάρωση) επιτρέπουν την αναγνώριση αλλοιώσεων της PML. Όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν το Tysabri θα πρέπει να υποβάλλονται σε πλήρη σάρωση με MRI τουλάχιστον μία φορά ετησίως αλλά, βάσει των νέων δεδομένων, ο EMA εισηγήθηκε ότι σε ασθενείς με υψηλότερο κίνδυνο PML θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο πραγματοποίησης συχνότερων σαρώσεων MRI (π.χ. κάθε 3 έως 6 μήνες) με τη χρήση απλοποιημένων πρωτοκόλλων. Εάν ανακαλυφθούν αλλοιώσεις ενδεικτικές PML, το πρωτόκολλο MRI θα πρέπει να επεκταθεί για να συμπεριλάβει «απεικόνιση ενισχυμένη με σκιαγραφικό μέσο και με στάθμιση T1» και θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο ελέγχου του εγκεφαλονωτιαίου υγρού για παρουσία του ιού JC.

Νέα δεδομένα από μεγάλες κλινικές μελέτες υποδεικνύουν επίσης ότι σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά (φάρμακα που μειώνουν τη δραστηριότητα του ανοσοποιητικού συστήματος) πριν από την έναρξη θεραπείας με Tysabri, το επίπεδο των αντισωμάτων κατά του ιού JC

¹ [Συστάσεις της PRAC](#) που εκδόθηκαν στις 11 Φεβρουαρίου 2016



στο αίμα («δείκτης αντισωμάτων») σχετίζεται με το επίπεδο κινδύνου για PML. Ενόψει των νέων στοιχείων, οι ασθενείς θεωρείται ότι έχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης PML εάν:

- είναι θετικοί σε έλεγχο για τον ιό JC και
- έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με το Tysabri για πάνω από 2 έτη και
- είτε έχουν χρησιμοποιήσει ανοσοκατασταλτικά πριν από την έναρξη του Tysabri είτε δεν έχουν χρησιμοποιήσει ανοσοκατασταλτικά και έχουν υψηλό δείκτη αντισωμάτων κατά του ιού JC.

Σε αυτούς τους ασθενείς η θεραπεία με το Tysabri θα πρέπει να συνεχιστεί μόνο εάν τα οφέλη υπερτερούν των κινδύνων.

Εάν οποιαδήποτε στιγμή υπάρχει υπόνοια για PML, η θεραπεία με το Tysabri θα πρέπει να διακοπεί μέχρι να αποκλειστεί η PML.

Οι συστάσεις του EMA βασίζονται σε μια αρχική επανεξέταση από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC). Οι συστάσεις της PRAC απεστάλησαν στην Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP), η οποία τις επιβεβαίωσε και ενέκρινε την οριστική γνώμη του Οργανισμού. Στη συνέχεια, η γνώμη της CHMP απεστάλη στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή, η οποία εξέδωσε νομικά δεσμευτική απόφαση, η οποία ισχύει για ολόκληρη την ΕΕ.

Πληροφορίες για τους ασθενείς

- Η προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML, μια σοβαρή εγκεφαλική λοίμωξη) είναι γνωστό ότι αποτελεί έναν όχι συχνό κίνδυνο που συνδέεται με τη λήψη του φαρμάκου για τη σκλήρυνση κατά πλάκας Tysabri. Έχουν εκδοθεί νέες συστάσεις, οι οποίες μπορούν να συμβάλλουν στην πρώιμη ανίχνευση της PML και στη βελτίωση των εκβάσεων των ασθενών.
- Ο κίνδυνος για PML εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, όπως το εάν έχετε αντισώματα κατά του ιού JC στο αίμα σας (ένδειξη ότι έχετε εκτεθεί στον ιό που προκαλεί PML) και ποια είναι τα επίπεδά τους, το χρονικό διάστημα που λαμβάνετε Tysabri και το εάν έχετε λάβει ή όχι πριν από την έναρξη του Tysabri φάρμακα που καταστέλλουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα. Λαμβάνοντας υπόψη αυτούς τους παράγοντες, ο γιατρός σας θα είναι σε θέση να σας ενημερώσει για τον κίνδυνο εμφάνισης PML.
- Πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Tysabri και στη συνέχεια σε τακτά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει αιματολογικές εξετάσεις για τη μέτρηση του επιπέδου των αντισωμάτων κατά του ιού JC και σαρώσεις με MRI για την παρακολούθηση της κατάστασής σας. Ο γιατρός σας θα ελέγξει επίσης για σημεία και συμπτώματα ενδεικτικά PML. Αυτές οι εξετάσεις μπορεί να γίνονται συχνότερα εάν θεωρείστε ασθενείς υψηλότερου κινδύνου για PML.
- Εάν υπάρχει υπόνοια PML, ο γιατρός σας θα διακόψει τη θεραπεία με το Tysabri μέχρι να αποκλειστεί το ενδεχόμενο PML.
- Τα συμπτώματα της PML μπορεί να είναι παρόμοια με αυτά της προσβολής από σκλήρυνση κατά πλάκας και περιλαμβάνουν προϊούσα αδυναμία, δυσκολίες στην ομιλία και στην επικοινωνία, προβλήματα όρασης και, ορισμένες φορές, αλλαγές στη διάθεση ή στη συμπεριφορά. Εάν πιστεύετε ότι η νόσος σας επιδεινώνεται ή εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε νέα ή ασυνήθιστα συμπτώματα ενώ χρησιμοποιείτε το Tysabri και για μέχρι 6 μήνες μετά τη διακοπή του Tysabri, ενημερώστε τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατό.

- Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τον κίνδυνο PML με το Tysabri περιλαμβάνονται στην Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς που σας έδωσε ο γιατρός σας. Είναι σημαντικό να διαβάσετε αυτήν την κάρτα προσεκτικά. Κρατάτε αυτήν την κάρτα μαζί σας και βεβαιωθείτε ότι ο σύντροφος ή ο φροντιστής σας γνωρίζει το περιεχόμενό της.
- Εάν έχετε κάποιες ερωτήσεις ή ανησυχίες, μιλήστε με τον γιατρό, τον νοσοκόμο ή τον φαρμακοποιό σας.

Πληροφορίες για τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας

Γνωστοί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση PML σε ασθενείς που λαμβάνουν Tysabri είναι η παρουσία αντισωμάτων κατά του ιού JC, η θεραπεία με Tysabri για περισσότερο από δύο έτη και η προηγούμενη χρήση ανοσοκατασταλτικών. Συγκεντρωτικά δεδομένα από μεγάλες κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη χρήση ανοσοκατασταλτικών, το επίπεδο αντισωματικής απόκρισης κατά του ιού JC (δείκτης) σχετίζεται με το επίπεδο του κινδύνου εμφάνισης PML. Με βάση αυτά τα δεδομένα, υπάρχουν διαθέσιμες επικαιροποιημένες εκτιμήσεις του κινδύνου για PML² σε ασθενείς θετικούς για αντισώματα κατά του ιού JC, οι οποίοι έλαβαν Tysabri, όπως φαίνεται στον Πίνακα 1 παρακάτω:

Πίνακας 1: Εκτιμήσεις κινδύνου PML ανά 1000 ασθενείς σε ασθενείς θετικούς για αντισώματα κατά του ιού JC*

Διάρκεια χρήσης του Tysabri	Χωρίς προηγούμενη χρήση ανοσοκατασταλτικών				Προηγούμενη χρήση ανοσοκατασταλτικών
	Χωρίς τιμή δείκτη	Δείκτης μέχρι 0,9	Δείκτης 0,9 έως 1,5	Δείκτης πάνω από 1,5	
1-12 μήνες	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13-24 μήνες	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
25-36 μήνες	2	0,2	0,8	3	4
37-48 μήνες	4	0,4	2	7	8
49-60 μήνες	5	0,5	2	8	8
61-72 μήνες	6	0,6	3	10	6

*από τις πληροφορίες προς ιατρούς και τις κατευθυντήριες οδηγίες διαχείρισης του Tysabri

Οι παραπάνω επικαιροποιημένες εκτιμήσεις του κινδύνου δείχνουν ότι για τιμές δείκτη αντισωμάτων έως 0,9 ο κίνδυνος εμφάνισης PML είναι μικρός και χαμηλότερος σε σχέση με την προηγούμενη εκτίμηση και αυξάνει σημαντικά σε ασθενείς με τιμές δείκτη πάνω από 1,5, οι οποίοι έχουν λάβει Tysabri για

² Οι εκτιμήσεις του κινδύνου για PML προέκυψαν με χρήση της μεθόδου πίνακα επιβίωσης που βασίστηκε στη συγκεντρωτική κοόρτη 21.696 ασθενών, οι οποίοι συμμετείχαν στις κλινικές μελέτες STRATIFY-2, TOP, TYGRIS και STRATA. Από τον συνδυασμό του συνολικού ετήσιου κινδύνου με τη διασπορά του δείκτη αντισωμάτων προέκυψε περαιτέρω διαστρωμάτωση του κινδύνου PML ανά διάστημα δείκτη αντισωμάτων κατά του ιού JC για ασθενείς χωρίς προηγούμενη χρήση ανοσοκατασταλτικών.

περισσότερο από 2 έτη. Σε ασθενείς αρνητικούς σε έλεγχο για αντισώματα κατά του ιού JC, η εκτίμηση του κινδύνου PML παραμένει αμετάβλητη στο 0,1 ανά 1000 ασθενείς.

Λεπτομερέστερες πληροφορίες για τη διαστρωμάτωση του κινδύνου, τη διάγνωση και τη θεραπεία της PML θα συμπεριληφθούν στις πληροφορίες προς ιατρούς και τις κατευθυντήριες οδηγίες διαχείρισης του Tysabri.

Οι επαγγελματίες του τομέα της υγείας θα πρέπει να ακολουθούν τις παρακάτω συστάσεις:

- Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tysabri, οι ασθενείς και οι φροντιστές θα πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο PML. Θα πρέπει να δίνεται στους ασθενείς η οδηγία να ζητούν ιατρική συμβουλή εάν πιστεύουν ότι η νόσος τους επιδεινώνεται ή εάν παρατηρήσουν οποιαδήποτε νέα ή ασυνήθη συμπτώματα.
- Πριν από την έναρξη της θεραπείας, θα πρέπει να είναι διαθέσιμη μια αρχική MRI (συνήθως εντός 3 μηνών) ως εξέταση αναφοράς και να πραγματοποιείται ένας αρχικός έλεγχος των αντισωμάτων κατά του ιού JC, στον οποίο θα βασιστεί η διαστρωμάτωση του κινδύνου PML.
- Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tysabri, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται σε τακτά χρονικά διαστήματα για σημεία και συμπτώματα νέας νευρολογικής δυσλειτουργίας και θα πρέπει να πραγματοποιείται πλήρης MRI εγκεφάλου τουλάχιστον μία φορά ετησίως καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας.
- Για ασθενείς με υψηλότερο κίνδυνο PML, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο συχνότερων MRI (π.χ. κάθε 3-6 μήνες) βάσει ενός συντομευμένου πρωτοκόλλου (π.χ. ακολουθίες FLAIR, με στάθμιση T2 και DW), καθώς η πρωιμότερη ανίχνευση της PML σε ασυμπτωματικούς ασθενείς σχετίζεται με βελτίωση των εκβάσεων της PML.
- Η PML θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη διαφορική διάγνωση οποιουδήποτε ασθενούς που εμφανίζει νευρολογικά συμπτώματα και/ή νέες εγκεφαλικές αλλοιώσεις στην MRI. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ασυμπτωματικής PML βάσει MRI και θετικού ελέγχου για το DNA του ιού JC στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY).
- Εάν υπάρχει υπόνοια PML, το πρωτόκολλο MRI θα πρέπει να επεκταθεί για να συμπεριλάβει απεικόνιση ενισχυμένη με σκιαγραφικό μέσο και με στάθμιση T1 και θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο ελέγχου του ENY με τη χρήση PCR πολύ υψηλής ευαισθησίας για την παρουσία DNA του ιού JC.
- Εάν οποιαδήποτε στιγμή υπάρχει υπόνοια για PML, η θεραπεία με το Tysabri θα πρέπει να διακοπεί μέχρι να αποκλειστεί η PML.
- Ο έλεγχος για αντισώματα κατά του ιού JC θα πρέπει να πραγματοποιείται κάθε 6 μήνες στους ασθενείς που είναι αρνητικοί για τα αντισώματα. Οι ασθενείς με χαμηλές τιμές δείκτη και χωρίς ιστορικό προηγούμενης χρήσης ανοσοκατασταλτικών θα πρέπει επίσης να επανελέγχονται κάθε 6 μήνες άπαξ και φτάσουν στο σημείο ολοκλήρωσης 2 ετών θεραπείας.
- Μετά από 2 έτη θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται και πάλι για τον κίνδυνο PML με το Tysabri.
- Οι ασθενείς και οι φροντιστές θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τη συνέχιση της επαγρύπνησης για τον κίνδυνο PML μέχρι 6 μήνες μετά τη διακοπή του Tysabri.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το φάρμακο

Το Tysabri είναι ένα φάρμακο το οποίο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενών με υψηλής ενεργότητας σκλήρυνση κατά πλάκας (ΣΚΠ), μιας νόσου των νευρών κατά την οποία η φλεγμονή καταστρέφει το προστατευτικό έλυτρο που περιβάλλει τα νευρικά κύτταρα. Το Tysabri χρησιμοποιείται για μια μορφή ΣΚΠ που είναι γνωστή ως «υποτροπιάζουσα διαλείπουσα» ΣΚΠ, όταν ο ασθενής εμφανίζει επεισόδια (υποτροπές) μεταξύ χρονικών περιόδων χωρίς συμπτώματα (υφέσεις). Χρησιμοποιείται όταν η νόσος δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία με βήτα-ιντερφερόνη ή οξική γλατιραμέρη (άλλοι τύποι φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για την ΣΚΠ) ή είναι σοβαρή και επιδεινώνεται ταχέως.

Η δραστική ουσία του Tysabri, η ναταλιζουμάμπη, είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα (ένas τύπος πρωτεΐνης), το οποίο έχει σχεδιαστεί να αναγνωρίζει ένα συγκεκριμένο τμήμα μιας πρωτεΐνης που καλείται «α4β1 ιντεγκρίνη» και να προσκολλάται σε αυτό. Η πρωτεΐνη αυτή βρίσκεται στην επιφάνεια των περισσότερων λευκοκυττάρων (τα λευκά κύτταρα του αίματος που μετέχουν στη διαδικασία της λοίμωξης). Με την προσκόλληση στην ιντεγκρίνη, η ναταλιζουμάμπη σταματά τη μετακίνηση των λευκοκυττάρων από το αίμα στον εγκέφαλο, μειώνοντας έτσι τη φλεγμονή και τη νευρική βλάβη που προκαλεί η ΣΚΠ.

Το Tysabri εγκρίθηκε στην Ευρωπαϊκή Ένωση τον Ιούνιο του 2006.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη διαδικασία

Η διαδικασία επανεξέτασης του Tysabri κινήθηκε στις 7 Μαΐου 2015 κατόπιν αιτήματος της Ευρωπαϊκής Επιτροπής, σύμφωνα με το άρθρο 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004.

Η επανεξέταση διενεργήθηκε πρώτα από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC), επιτροπή αρμόδια για την αξιολόγηση ζητημάτων ασφάλειας για τα φάρμακα για ανθρώπινη χρήση, η οποία εισηγήθηκε μια δέσμη συστάσεων. Οι συστάσεις της PRAC απεστάλησαν στη συνέχεια στην Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP), αρμόδια για κάθε ζήτημα που αφορά φάρμακα για ανθρώπινη χρήση, η οποία ενέκρινε την οριστική γνώμη του Οργανισμού.

Η γνώμη της CHMP διαβιβάστηκε στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή, η οποία εξέδωσε οριστική νομικά δεσμευτική απόφαση την/στις 25/04/2016, η οποία ισχύει σε όλα τα κράτη μέλη της ΕΕ.

Επικοινωνία με τον υπεύθυνο τύπου

Monika Benstetter

Τηλ. +44 (0)20 3660 8427

E-mail: press@ema.europa.eu