



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

25/04/2016
EMA/266665/2016

EMA vahvistaa suositukset Tysabrin käyttöön liittyvän aivoinfektio PML:n riskin minimointia varten

Tiheämmin tehtäviä magneettikuvauksia on harkittava, jos potilaalla on suuri riski

EMA sai 25. helmikuuta 2016 päätökseen arvioinnin, joka koski multipeliskleroosilääke Tysabrin (natalitsumabi) käyttöön liittyvää tunnettua progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian (PML) riskiä, ja vahvisti alkuperäiset suositukset¹ kyseisen riskin minimointia varten.

PML on harvinainen aivoinfektio, jonka aiheuttaa John Cunningham -virus (JCV). Kyseinen virus on hyvin yleinen yleisväestössä ja tavallisesti harmiton, mutta se voi aiheuttaa PML:n niille, joiden immuunijärjestelmä on heikentynyt. PML:n yleisimmät oireet ovat etenevä heikkous, puhe- ja kommunikaatiovaikeudet, näön muutokset sekä toisinaan mielialojen vaihtelut tai käytöksen muutokset. PML on erittäin vakava sairaus, joka voi johtaa vaikeaan vammautumiseen tai kuolemaan.

Tuoreet tutkimukset osoittavat, että PML:n varhainen havaitseminen ja hoito oireettomassa alkuvaiheessa voi parantaa hoitotuloksia. Oireeton PML voidaan havaita magneettikuvissa, ja magneettikuvauksen ja multipeliskleroosin asiantuntijat ovat yhtä mieltä siitä, että PML-leesiot voidaan havaita yksinkertaistetuilla magneettikuvausprotokollilla (joissa toimenpideaika on tavallista lyhyempi ja kuvattavaan potilaaseen kohdistuva kuormitus vähenee). Kaikille Tysabria saaville potilaille on tehtävä täydellinen magneettikuvaus vähintään kerran vuodessa, mutta EMA suosittelee uusien tietojen perusteella, että potilaille, joilla on suuri PML:n riski, magneettikuvaus tehdään tätä useammin (esim. 3–6 kuukauden välein) käyttämällä yksinkertaistettua protokollaa. Jos PML:ään viittaavia leesioita havaitaan, magneettikuvausprotokollaan on lisättävä kontrastiparannettu T1-painotettu kuvantaminen ja on syytä harkita JCV:n testaamista selkäydinnesteestä.

Laajoista kliinisistä tutkimuksista saadut uudet tiedot viittaavat siihen, että JCV:n vasta-aineiden pitoisuus veressä (vasta-aineindeksi) liittyy PML:n riskin suuruuteen potilailla, jotka eivät ennen Tysabri-hoidon aloittamista ole saaneet immunosuppressiivisiä lääkkeitä (immuunijärjestelmän toimintaa heikentäviä lääkkeitä). Uusien tietojen valossa PML:n kehittymisen riskiä pidetään suurena, jos potilas on

- saanut JCV-testistä positiivisen tuloksen
- saanut Tysabri-hoitoa yli kaksi vuotta

¹ [PRAC:n suositus](#), 11. helmikuuta 2016



- käyttänyt immunosuppressiivista lääkettä ennen Tysabri-hoidon aloittamista tai ei ole käyttänyt immunosuppressiivista lääkettä, mutta JCV:n vasta-aineindeksi on suuri.

Näillä potilailla Tysabri-hoitoa voidaan jatkaa vain, jos hoidon hyöty on sen riskejä suurempi.

Jos PML:ää epäillään milloin tahansa, Tysabri-hoito on keskeytettävä siihen saakka, kunnes PML on suljettu pois.

EMAn suositukset perustuvat lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean (PRAC) alustavaan arviointiin. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suositukset toimitettiin lääkevalmistekomitealle (CHMP), joka vahvisti ne ja antoi lopullisen lausuntonsa. Sen jälkeen lääkevalmistekomitean lausunto lähetettiin Euroopan komissioon, joka teki asiasta laillisesti sitovan päätöksen, joka on voimassa koko EU:ssa.

Tietoa potilaille

- Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML, vakava aivoinfektio) on multippeliskleroosilääke Tysabrin käyttöön tunnetusti liittyvä harvinainen riski. On annettu uusia suosituksia, jotka voivat edesauttaa PML:n varhaista havaitsemista ja parantaa hoitotuloksia.
- PML:n riskiin vaikuttavat useat tekijät, kuten se, onko veressä JC-viruksen vasta-aineita (merkki siitä, että olet altistunut PML:ää aiheuttavalle virukselle), kuinka paljon mahdollisia vasta-aineita on, miten kauan olet saanut Tysabri-hoitoa ja oletko saanut immuunijärjestelmän toimintaa heikentäviä lääkkeitä ennen Tysabri-hoidon aloittamista. Lääkäri ottaa nämä seikat huomioon ja kertoo, miten suuri PML:n kehittymisen riski sinulla on.
- Lääkäri ottaa ennen Tysabri-hoidon aloittamista ja hoidon aikana säännöllisiä verikokeita, joilla mitataan JC-viruksen vasta-aineiden pitoisuutta veressä, ja tekee magneettikuvauksia, joilla seurataan tilaasi. Lääkäri tarkastaa myös, onko sinulla PML:ään viittaavia oireita. Näitä testejä tehdään tavallista useammin, jos sinulla on suuri PML:n riski.
- Jos PML:ää epäillään, lääkäri keskeyttää Tysabri-hoidon siihen saakka, kunnes PML on suljettu pois.
- PML:n oireet voivat muistuttaa multippeliskleerosin oireita. Niitä ovat etenevä heikkous, puhe- ja kommunikaatiovaikeudet, näköongelmat sekä toisinaan mielialojen vaihtelut tai käytöksen muutokset. Jos sinusta tuntuu, että sairautesi pahenee, tai jos huomaat uusia tai epätavallisia oireita Tysabri-hoidon aikana tai kuuden kuukauden kuluessa Tysabri-hoidon lopettamisesta, ota mahdollisimman pian yhteyttä lääkäriin.
- Lisätietoja Tysabriin liittyvästä PML:n riskistä on lääkärin antamassa potilaskortissa. Kortti on luettava huolellisesti. Pidä kortti mukana ja varmista, että kumppanisi tai sinua hoitava henkilö on perehtynyt siihen.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

Tietoa terveydenhuollon ammattilaisille

Tysabri-hoitoa saavien potilaiden tunnetut PML:n kehittymisen riskitekijät ovat JC-viruksen vasta-aineet, yli kaksi vuotta kestävä Tysabri-hoito ja immunosuppressiivisten lääkkeiden aiempi käyttö. Laajojen kliinisten tutkimusten yhdistetyt tiedot viittaavat siihen, että veren JC-viruksen vasta-aineiden pitoisuudella (vasta-aineindeksi) on yhteys PML:n riskin suuruuteen potilailla, jotka eivät ole aiemmin saaneet immunosuppressiivisia lääkkeitä. Näiden tietojen perusteella on saatavissa päivitettyt

PML:n riskiestimaatit² potilaille, joilla on JC-viruksen vasta-aineita ja jotka saavat Tysabri-hoitoa. Ne on esitetty taulukossa 1:

Taulukko 1: PML:n riskiestimaatit tuhatta potilasta kohden potilailla, joilla on JC-viruksen vasta-aineita*

Tysabri-hoidon kesto	Ei immunosuppressiivisia lääkkeitä aiemmin				Immunosuppressiivisia lääkkeitä aiemmin
	Ei indeksi-arvoa	Indeksi enintään 0,9	Indeksi 0,9–1,5	Indeksi yli 1,5	
1–12 kk	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13–24 kk	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
25–36 kk	2	0,2	0,8	3	4
37–48 kk	4	0,4	2	7	8
49–60 kk	5	0,5	2	8	8
61–72 kk	6	0,6	3	10	6

*peräisin lääkäreille tarkoitetuista perehdytys- ja hoito-ohjeista

Päivitetty riskiestimaatit osoittavat, että PML:n kehittymisen riski on pieni ja aiemmin arvioitua pienempi, kun vasta-aineindeksi on enintään 0,9, ja kasvaa merkittävästi, kun potilaan indeksi-arvo on yli 1,5 ja potilas on saanut Tysabri-hoitoa yli kaksi vuotta. Potilailla, jotka saivat JCV-vasta-ainetestistä negatiivisen tuloksen, PML:n riskiestimaatti säilyy muuttumattomana eli se on 0,1 tuhatta potilasta kohden.

Lisätietoja riskiluokituksesta sekä PML:n diagnoosista ja hoidosta lisätään päivitettyihin lääkäreille tarkoitettuihin Tysabrin perehdytys- ja hoito-ohjeisiin.

Terveystieteiden ammattilaisten on noudatettava seuraavia suosituksia:

- Ennen Tysabri-hoidon aloittamista potilaille ja heitä hoitaville henkilöille on kerrottava PML:n riskistä. Potilaita on neuvottava kääntymään lääkärin puoleen, jos sairaus heidän mielestään pahenee tai jos he huomaavat uusia tai epätavallisia oireita.
- Ennen hoitoa on otettava viitteeksi lähtötason magneettikuva (yleensä 3 kuukauden kuluessa), ja lähtötason JC-viruksen vasta-ainetestin on tehtävä PML:n riskiluokituksen tueksi.
- Tysabri-hoidon aikana potilaita on seurattava säännöllisesti uuden neurologisen toimintahäiriön oireiden varalta, ja koko aivojen magneettikuvaus on tehtävä vähintään kerran vuodessa hoidon ajan.
- Jos potilaalla on suuri PML:n riski, on harkittava tiheämmin (esim. 3–6 kuukauden välein) tehtäviä magneettikuvauksia käyttämällä suppeampaa protokollaa (esim. FLAIR, T2- ja diffuusiopainotus), sillä PML:n varhainen havaitseminen oireettomilla potilailla parantaa PML:n hoitotulosta.
- PML on huomioitava kaikkien sellaisten potilaiden erotusdiagnoosissa, joilla ilmenee uusia neurologisia oireita ja/tai uusia magneettikuvassa näkyviä aivoleesioita. Oireettomasta PML:stä on

² PML:n riskiestimaatit johdettiin käyttämällä elinaikatauluja, jotka perustuivat kliinisiin STRATIFY-2-, TOP-, TYGRIS- ja STRATA-tutkimuksiin osallistuneiden potilaiden yhdistettyyn 21 696 potilaan kohorttiin. PML:n riski luokiteltiin JC-viruksen vasta-aineindeksin mukaan potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet immunosuppressiivisia lääkkeitä, yhdistämällä yleinen vuotuinen riski ja vasta-aineindeksin jakauma.

tehty ilmoituksia magneettikuvauksen ja aivo-selkäydinnesteen positiivisten JC-viruksen DNA-löydösten perusteella.

- Jos PML:ää epäillään, magneettikuvausprotokollaan on lisättävä kontrastiparannettu T1-painotettu kuvantaminen ja on syytä harkita JC-viruksen DNA:n testaamista aivo-selkäydinnesteestä erittäin herkän PCR-menetelmän avulla.
- Jos PML:ää epäillään milloin tahansa, Tysabri-hoito on keskeytettävä siihen saakka, kunnes PML on suljettu pois.
- JC-viruksen vasta-ainetesti on tehtävä kuuden kuukauden välein potilailla, joilla ei ole vasta-aineita. Potilaat, joiden indeksiarvot ovat pieniä ja jotka eivät ole käyttäneet aiemmin immunosuppressiivisia lääkkeitä, on testattava uudelleen kuuden kuukauden välein siihen saakka, kun hoito on kestänyt kaksi vuotta.
- Kahden vuoden hoidon jälkeen potilaille on kerrottava uudelleen Tysabriin liittyvästä PML:n riskistä.
- Potilaita ja heitä hoitavia henkilöitä on neuvottava tarkkailemaan valppaasti PML:n oireita noin kuusi kuukautta Tysabri-hoidon lopettamisen jälkeen.

Lisätietoa lääkevalmisteesta

Tysabrilla hoidetaan aikuisia, joilla on erittäin aktiivinen multipeliskleroosi (MS-tauti). MS-tauti on hermosairaus, jossa tulehdus tuhoaa hermosoluja ympäröivän suojavaipan. Tysabria käytetään niin sanotun relapsoivan-remittoivan MS-tautityypin hoitoon, kun potilaalla on pahenemisasiheita (relapseja) ja oireettomia vaiheita (remissioita). Sitä käytetään, jos beetainterferonilla tai glatirameeriasetaatilla (muita MS-läkkeitä) ei ole saatu hoitovastetta tai jos sairaus on vakava ja pahenee nopeasti.

Tysabrin vaikuttava aine natalitsumabi on monoklonaalinen vasta-aine (eräänlainen proteiini), joka tunnistaa proteiinin nimeltä $\alpha 4\beta 1$ -integriini ja kiinnittyy sen tiettyyn osaan. Tätä proteiinia esiintyy useimpien leukosyyttien (tulehdusprosessiin osallistuvien valkosolujen) pinnalla. Kiinnittymällä integriiniin natalitsumabi estää valkosoluja siirtymästä verestä aivoihin, mikä vähentää MS-taudin aiheuttamaa tulehdusta ja hermovaurioita.

Tysabri hyväksyttiin Euroopan unionissa kesäkuussa 2006.

Lisätietoa menettelystä

Tysabrin arviointi aloitettiin 7. toukokuuta 2015 Euroopan komission pyynnöstä asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan nojalla.

Ensimmäisen arvioinnin teki lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC), joka vastaa ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden turvallisuuden arvioinnista. PRAC antoi asiasta joukon suosituksia. PRAC:n suositukset toimitettiin lääkevalmistekomitealle, joka vastaa ihmisten käyttöön tarkoitettuja lääkkeitä koskevista kysymyksistä, ja komitea laati myös viraston lopullisen lausunnon.

Lääkevalmistekomitean lausunto toimitettiin Euroopan komissiolle, joka teki asiasta lopullisen laillisesti sitovan ja kaikissa EU:n jäsenvaltioissa voimassa olevan päätöksen 25/04/2016.

Tiedottajan yhteystiedot

Monika Benstetter

Puh. +44 (0)20 3660 8427

Sähköposti: press@ema.europa.eu