

25/04/2016
EMA/266665/2016

EMA potvrđuje preporuke za minimizaciju rizika od PML-a povezanog s lijekom Tysabri

U bolesnika s povećanim rizikom potrebno je razmotriti češće snimanje magnetskom rezonancijom (MR).

Dana 25. veljače 2016. EMA je dovršila pregled poznatog rizika od progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) povezane s lijekom Tysabri (natalizumab) za liječenje multiple skleroze te je potvrdila početne preporuke¹ u cilju minimizacije tog rizika.

PML je rijetka infekcija mozga koju uzrokuje virus John Cunningham (JCV). Virus je vrlo čest među općim stanovništvom i obično je bezopasan, međutim, u osoba s oslabljenim imunim sustavom može dovesti do PML-a. Najčešći simptomi PML-a su progresivna slabost, teškoće u govoru i komunikaciji, problemi s vidom te katkad promjene raspoloženja ili ponašanja. PML je vrlo ozbiljno stanje koje može dovesti do teškog invaliditeta ili smrti.

Nedavna ispitivanja upućuju na to da rano otkrivanje i liječenje PML-a kada je bolest asimptomatska (još u početnim fazama i nema vidljivih simptoma) može poboljšati ishode u bolesnika. Asimptomatski slučajevi PML-a mogu se otkriti magnetskom rezonancijom (MR), a stručnjaci u području MR-a i multiple skleroze slažu se da pojednostavljeni protokoli za MR (u kojima je postupak snimanja kraći, čime se dodatno smanjuje opterećenje za bolesnike koji idu na snimanje) omogućuju otkrivanje lezija u PML-u. Svi bolesnici koji uzimaju Tysabri trebali bi najmanje jedanput godišnje otići na snimanje MR-om, a EMA je na temelju novih podataka preporučila da je u bolesnika s povećanim rizikom od PML-a potrebno razmotriti češće snimanje MR-om (npr. svakih 3 do 6 mjeseci) primjenom pojednostavljenih protokola. Ako se otkriju lezije koje upućuju na PML, protokol snimanja MR-om potrebno je proširiti kako bi se uključilo T1 mjereno snimanje MR-om uz primjenu kontrasta te je potrebno razmotriti testiranje spinalnog likvora na prisutnost virusa JCV.

Novi podatci iz velikih kliničkih ispitivanja također upućuju na to da se razina JCV protutijela u krvi (indeks protutijela) u bolesnika koji prije uzimanja lijeka Tysabri nisu liječeni imunosupresivima (lijekovima koji smanjuju aktivnost imunog sustava) povezuje s razinom rizika od PML-a. U svjetlu novih dokaza, za bolesnike se smatra da imaju povećani rizik od razvoja PML-a ako su:

- pozitivni na JCV i
- ako su liječeni lijekom Tysabri dulje od dvije godine te

¹ [Preporuke PRAC-a](#) objavljene 11. veljače 2016.

- prije uporabe lijeka Tysabri upotrebljavali imunosupresive ili nisu upotrebljavali imunosupresive, a imaju visok indeks JCV protutijela.

U tih se bolesnika liječenje lijekom Tysabri treba nastaviti samo ako koristi nadmašuju rizike.

Ako se u bilo kojem trenutku posumnja na PML, liječenje lijekom Tysabri mora se prekinuti dok se ne isključi PML.

EMA-ine preporuke temelje se na početnom pregledu Odbora za procjenu rizika u području farmakovigilancije (PRAC). Preporuke PRAC-a poslane su Odboru za lijekove za humanu uporabu (CHMP), koji ih je potvrdio i usvojio konačno mišljenje. Mišljenje CHMP-a zatim je poslano Europskoj komisiji, koja je objavila pravno obvezujuću odluku koja vrijedi u cijelom EU-u.

Informacije za bolesnike

- Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML, ozbiljna infekcija mozga) rijedak je rizik povezan s primjenom lijeka Tysabri za liječenje multiple skleroze. Objavljene su nove preporuke koje mogu pomoći u ranom otkrivanju PML-a i u poboljšanju ishoda u bolesnika.
- Rizik od PML-a ovisi o nekoliko čimbenika, primjerice o prisutnosti JCV protutijela u krvi (znak da je bolesnik bio izložen virusu koji uzrokuje PML) i razini tih protutijela, trajanju liječenja lijekom Tysabri te o tome je li bolesnik prije liječenja lijekom Tysabri bio liječen lijekovima koji potiskuju imunosni sustav. Uzevši u obzir ove čimbenike, liječnik može dati savjet o riziku od razvoja PML-a.
- Prije početka liječenja lijekom Tysabri, a zatim redovito tijekom liječenja, liječnik će napraviti analizu krvi kako bi se izmjerila razina JCV protutijela te snimanje MR-om kako bi se pratilo bolesnikovo stanje. Liječnik će također provjeravati znakove i simptome koji upućuju na PML. Ti testovi češće će se provoditi ako bolesnik ima povećan rizik od PML-a.
- U slučaju sumnje na PML liječnik će prekinuti liječenje lijekom Tysabri dok se ne isključi mogućnost PML-a.
- Simptomi PML-a mogu biti slični simptomima multiple skleroze, a uključuju progresivnu slabost, teškoće u govoru i komunikaciji, probleme s vidom te katkad promjene raspoloženja ili ponašanja. Potrebno je što prije obratiti se svome liječniku ako postoji sumnja da se bolest pogoršava ili ako uočite nove ili neuobičajene simptome za vrijeme uporabe lijeka Tysabri i do šest mjeseci nakon prestanka uporabe lijeka Tysabri.
- Više informacija o riziku od PML-a uz liječenje lijekom Tysabri uključeno je u karticu s upozorenjima za bolesnika koji je izdao liječnik. Važno je pažljivo pročitati karticu. Potrebno je sačuvati tu karticu i pobrinuti se da vaš partner ili njegovatelj bude upoznat s njezinim sadržajem.
- Ako imate pitanja ili ste zabrinuti, obratite se svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku.

Informacije za zdravstvene djelatnike

Poznati čimbenici rizika za razvoj PML-a u bolesnika liječenih lijekom Tysabri jesu prisutnost JCV protutijela, liječenje lijekom Tysabri više od dvije godine te prethodna uporaba imunosupresiva. Objedinjeni podaci dobiveni na temelju velikih kliničkih ispitivanja upućuju na to da je u bolesnika koji prethodno nisu upotrebljavali imunosupresive razina (indeks) odgovora na JCV protutijelo povezana s

razinom rizika od PML-a. Na temelju tih podataka dostupne su ažurirane procjene rizika od PML-a² u bolesnika pozitivnih na JCV protutijela liječenih lijekom Tysabri, kao što je prikazano u tablici 1.:

Tablica 1: Procjene rizika od PML-a na 1000 bolesnika u bolesnika pozitivnih na JCV protutijelo*

Trajanje uporabe lijeka Tysabri	Bez prethodne uporabe imunosupresiva				Uz prethodnu uporabu imunosupresiva
	Nema vrijednosti indeksa	Indeks od 0,9 ili manji	Indeks od 0,9 do 1,5	Indeks veći od 1,5	
1 – 12 mjeseci	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13 – 24 mjeseca	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
25 – 36 mjeseci	2	0,2	0,8	3	4
37 – 48 mjeseci	4	0,4	2	7	8
49 – 60 mjeseci	5	0,5	2	8	8
61 – 72 mjeseca	6	0,6	3	10	6

* iz Informacija za liječnike i smjernica za liječenje lijekom Tysabri.

Prethodno navedene ažurirane procjene rizika pokazuju mali rizik od razvoja PML-a, pa i niži od prethodno procijenjenoga, u bolesnika s vrijednosti indeksa protutijela od 0,9 ili manje te znatnije povećanje u bolesnika s vrijednosti indeksa iznad 1,5 koji su lijekom Tysabri liječeni dulje od dvije godine. U bolesnika s negativnim testom na JCV protutijela procjena rizika od PML-a ostaje nepromijenjena, odnosno 0,1 na 1 000 bolesnika.

Detaljnije informacije o stratifikaciji rizika, dijagnozi i liječenju PML-a bit će uvrštene u ažurirane Informacije za liječnike i smjernice za liječenje lijekom Tysabri.

Zdravstveni djelatnici trebaju se pridržavati sljedećih preporuka:

- Prije početka liječenja lijekom Tysabri bolesnike i njegovatelje potrebno je savjetovati o riziku od PML-a. Bolesnike treba uputiti da zatraže medicinski savjet ako smatraju da se bolest pogoršava ili ako primijete nove ili neuobičajene simptome.
- Prije početka liječenja treba biti dostupan osnovni nalaz MR-a (obično unutar 3 mjeseca) kao referencija te je potrebno napraviti osnovno testiranje na JCV protutijela kako bi se poduprla stratifikacija rizika od PML-a.

² Procjene rizika od PML-a izvedene su metodom tablice duljine života udružene skupine od 21 696 bolesnika koji su sudjelovali u kliničkim ispitivanjima STRATIFY-2, TOP, TYGRIS, i STRATA. Daljnja stratifikacija rizika od PML-a prema intervalu indeksa anti-JCV protutijela za bolesnike koji prethodno nisu upotrebljavali imunosupresive izvedena je kombinacijom ukupnog godišnjeg rizika i raspodjele indeksa protutijela.

- Bolesnike je tijekom liječenja lijekom Tysabri potrebno pratiti u redovitim razmacima kako bi se uočili znakovi i simptomi nove neurološke disfunkcije te je potrebno napraviti snimanje MR-om cijelog mozga najmanje jedanput godišnje tijekom trajanja liječenja.
- U bolesnika s povećanim rizikom od PML-a potrebno je razmotriti češća snimanja MR-om (npr. svakih 3 do 6 mjeseci) primjenom skraćenog protokola (npr. FLAIR, T2 mjereno snimanje i difuzijski mjereno snimanje) jer je ranije otkrivanje PML-a u asimptomatskih bolesnika povezano s poboljšanim ishodima PML-a.
- PML je potrebno razmotriti pri diferencijalnoj dijagnozi svakog bolesnika s neurološkim simptomima i/ili novim lezijama na mozgu na MR-u. Zabilježeni su asimptomatski slučajevi PML-a na temelju nalaza MR-a i pozitivnog testa na JCV DNK-a u cerebrospinalnom likvoru.
- Ako postoji sumnja na PML, protokol snimanja MR-om potrebno je proširiti kako bi se uključilo T1 mjereno snimanje MR-om uz primjenu kontrasta te je potrebno razmotriti testiranje cerebrospinalnog likvora na prisutnost JCV DNK-a metodom ultraosjetljive lančane polimeraze (PCR).
- Ako se u bilo kojem trenutku posumnja na PML, liječenje lijekom Tysabri mora se prekinuti dok se ne isključi PML.
- Bolesnike koji su negativni na protutijelo potrebno je svakih šest mjeseci testirati na JCV protutijela. Bolesnici s niskim vrijednostima indeksa i koji nisu prethodno uzimali imunosupresive također se trebaju ponovno testirati svakih šest mjeseci nakon što prođu dvije godine od početka liječenja.
- Nakon dvije godine liječenja bolesnike je potrebno ponovno obavijestiti o riziku od PML-a uz primjenu lijeka Tysabri.
- Bolesnike i njegovatelje potrebno je savjetovati da budu na oprezu zbog rizika od PML-a do šest mjeseci nakon prekida liječenja lijekom Tysabri.

Više o lijeku

Tysabri je lijek koji se upotrebljava za liječenje odraslih osoba s visoko aktivnom multiplom sklerozom (MS), bolesti živaca u kojoj upala uništava zaštitni omotač živčanih stanica. Tysabri se upotrebljava za liječenje bolesnika s vrstom multiple skleroze poznate kao „relapsno-remitentna“, pri čemu bolesnik ima napadaje (relapse) između razdoblja smanjenih simptoma (remisija). Upotrebljava se u slučaju kada bolest na reagira na liječenje beta-interferonom ili glatirameracetatom (drugi lijekovi koji se upotrebljavaju u liječenju multiple skleroze) ili ako je bolest teška i brzo se pogoršava.

Djelatna tvar lijeka Tysabri jest natalizumab, monoklonsko protutijelo (vrsta bjelančevina) koje prepoznaje i veže se na specifični dio bjelančevine koja se naziva $\alpha 4\beta 1$ integrin. Ova bjelančevina nalazi se na površini većine leukocita (bijelih krvnih stanica koje su uključene u proces upale). Vezivanjem na integrin natalizumab sprječava prelazak leukocita iz krvi u mozak te time smanjuje upalu i oštećenje živaca uzrokovano multiplom sklerozom.

Tysabri je odobren u EU-u u lipnju 2006.

Više o postupku

Pregled lijeka Tysabri pokrenut je 7. svibnja 2015. na zahtjev Europske komisije u skladu s člankom 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004.

Pregled je prvi put proveo Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije (PRAC), odbor odgovoran za procjenu sigurnosnih pitanja u pogledu lijekova za humanu uporabu, koji je iznio niz preporuka. Preporuke PRAC-a zatim su poslane Odboru za lijekove za humanu uporabu (CHMP), odgovornom za pitanja koja se odnose na lijekove za humanu uporabu, koji je usvojio konačno mišljenje Agencije.

Mišljenje CHMP-a proslijeđeno je Europskoj komisiji, koja je donijela konačnu pravno obvezujuću odluku primjenjivu u svim državama članicama EU-a dana 25/04/2016.

Obratite se našoj službenici za odnose s javnošću

Monika Benstetter

Tel. +44 (0)20 3660 8427

E-pošta: press@ema.europa.eu