

25/04/2016
EMA/266665/2016

Az EMA jóváhagyta a PML nevű agyi fertőzésnek a Tysabri alkalmazásával kapcsolatos kockázata csökkentésére vonatkozó ajánlásokat

A nagyobb kockázatnak kitett betegeknek meg kell fontolni a gyakoribb MR-vizsgálatokat

2016. február 25-én az EMA befejezte a progresszív multifokális leukoencefalopátia (PML) a szklerózis multiplex gyógyszerének, a Tysabri-nak (natalizumab) az alkalmazása melletti ismert kockázatának felülvizsgálatát, és megerősítette az ezen kockázat minimalizálását célzó kezdeti ajánlásokat.¹

A PML a John Cunningham (JC) vírus által okozott ritka agyi fertőzés. A vírus igen gyakori az általános populációban, és általában ártalmatlan, azonban PML-t eredményezhet azoknál a személyeknél, akiknek az immunrendszere legyengült. A PML leggyakoribb tünetei a progresszív gyengeség, a beszéd- és kommunikációs nehézségek, a látászavarok, és olykor a hangulat- vagy magatartásbeli változások. A PML nagyon súlyos állapot, amely súlyos rokkantságot vagy halált okozhat.

Újabb vizsgálatok arra utalnak, hogy a PML korai kimutatása és kezelése, amikor a betegség tünetmentes (még a kezdeti szakaszban van, és nem mutat tüneteket), javíthatja a betegek eredményeit. A PML tünetmentes esetei MR-felvételeken kimutathatók, és az MRI és a szklerózis multiplex területének szakértői egyetértenek abban, hogy az egyszerűsített MR-protokollok (amelyek rövidebb eljárásokat engednek, és csökkentik a vizsgálatokban részt vevő betegek terhelését is) lehetővé teszik a PML elváltozások azonosítását. Minden, Tysabri-t kapó betegnél évente legalább egyszer teljes MR-vizsgálatot kell végezni, de az új adatok alapján az EMA azt javasolta, hogy a PML nagyobb kockázatának kitett betegeknek egyszerűsített protokollok szerint végzett, gyakoribb (pl. 3–6 havonkénti) MR-vizsgálatokat kell fontolóra kell venni. Ha PML-re utaló elváltozásokat fedeznek fel, az MR-protokollt ki kell terjeszteni úgy, hogy tartalmazza a „kontrasztanyagot T1-súlyozott MR-t”, és fontolóra kell venni a gerincvelői folyadékban a JC vírus jelenlétére való tesztelését.

Nagy klinikai vizsgálatokból származó új adatok is utalnak arra, hogy azoknál a betegeknek, akiket nem kezeltek immunszuppresszánsokkal (az immunrendszer aktivitását csökkentő gyógyszerek), a Tysabri alkalmazásának elkezdése előtt a JC vírus elleni antitestek plazmaszintje („antitest-index”) arányos a PML kockázatának szintjével. Az új bizonyítékok figyelembevételével úgy tekintik, hogy a betegeknek az alábbiak teljesülése esetén nagyobb a PML kialakulásának veszélye:

- pozitív vizsgálati eredmény a JC vírusra,

¹ 2016. február 11-én kiadott [PRAC ajánlások](#)

- több mint 2 évig kezelték őket Tysabri-val, valamint
- vagy immunszuppresszánszt alkalmaztak náluk a Tysabri kezelés megkezdése előtt, vagy nem alkalmaztak náluk immunszuppresszánsokat, és magas JC vírus antitest indexszel rendelkeznek.

Ezeknél a betegeknél a Tysabri-val végzett kezelés csak akkor folytatható, ha az előnyök meghaladják a kockázatokat.

Ha bármikor PML gyanúja áll fenn, a Tysabri-val végzett kezelést a betegség kizárásáig fel kell függeszteni.

Az EMA ajánlásai a farmakovigilanciai kockázatértékelési bizottsága (PRAC) által elvégzett kezdeti felülvizsgálaton alapulnak. A PRAC ajánlások továbbításra kerültek az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottságához (CHMP), amely megerősítette azokat, és elfogadta a végleges véleményét. A CHMP véleménye ezután továbbításra került az Európai Bizottsághoz, amely az Európai Unió egész területére érvényes, jogilag kötelező érvényű határozatot hozott.

Tájékoztató a betegek számára

- A progresszív multifokális leukoencefalopátia (PML, egy súlyos agyi fertőzés) a Tysabri nevű szklerózis multiplex elleni gyógyszer alkalmazásával járó ritka kockázatként ismert. Olyan új ajánlásokat adtak ki, amelyek segíthetnek a PML korai kimutatásában, és javíthatják a betegek eredményeit.
- A PML kialakulásának kockázata számos tényezőtől függ, például attól, hogy jelen vannak-e az Ön vérében a JC vírus elleni antitestek (annak egy jele, hogy Ön ki van téve a PML-t okozó vírusnak), és milyen a plazmaszintjük, mióta kezelik Önt Tysabri-val, valamint hogy a Tysabri alkalmazásának elkezdése előtt kezelték-e Önt olyan gyógyszerekkel, amelyek gyengítik az immunrendszerét. Ezeket a tényezőket figyelembe véve orvosa tájékoztatni tudja majd Önt arról, hogy milyen mértékű Önnél a PML kialakulásának kockázata.
- A Tysabri-val végzett kezelés elkezdése előtt, majd a kezelés alatt rendszeresen, orvosa vérvizsgálatokat fog végezni a JC vírus elleni antitestek szintjének méréséhez, valamint MR-vizsgálatokat az Ön állapotának ellenőrzéséhez. Kezelőorvosa azt is ellenőrizni fogja, hogy nem tapasztalhatók-e Önnél PML-re utaló jelek vagy tünetek. Ezek a vizsgálatok gyakrabban is elvégezhetők, amennyiben úgy vélik, hogy Önnél fokozott a PML kockázata.
- Amennyiben PML gyanúja merül fel, orvosa a PML kizárásáig felfüggeszti a Tysabri-val végzett kezelést.
- A PML tünetei hasonlóak lehetnek a szklerózis multiplex roham alatt tapasztalhatókhöz, és a következők tartoznak közéjük: progresszív gyengeség, beszéd- és kommunikációs nehézségek, látászavarok, és olykor hangulat- vagy magatartásbeli változások. Ha úgy érzi, hogy betegsége súlyosbodik, vagy bármilyen új vagy szokatlan tünetet tapasztal a Tysabri alkalmazása során, valamint a gyógyszer alkalmazásának befejezése utáni 6 hónapon belül, a lehető leghamarabb keresse fel kezelőorvosát.
- A PML-nek a Tysabri alkalmazásával kapcsolatos kockázatára vonatkozó további információk a kezelőorvosától kapott betegfigyelmeztető kártyán található. Fontos, hogy figyelmesen elolvassa ezt a kártyát. Tartsa ezt a kártyát magánál, és biztosítsa, hogy a partnere vagy a gondozója ismerje annak tartalmát.

- Amennyiben kérdése vagy aggálya merülne fel, forduljon kezelőorvosához, ápolójához vagy gyógyszerészéhez.

Tájékoztató az egészségügyi szakemberek számára

A PML kialakulásának ismert kockázati tényezői a Tysabri-val kezelt betegeknél a JC vírus elleni antitestek jelenléte, a Tysabri-val történő, több mint két éve tartó kezelés, valamint immunszuppresszánsok korábbi alkalmazása. Nagy klinikai vizsgálatokból származó összesített adatok arra utalnak, hogy azoknál a betegeknél, akiknél korábban nem alkalmaztak immunszuppresszánsokat, a JC vírus elleni antitest-válasz szintje (index) arányos a PML kockázatának szintjével. Ezen adatok alapján a PML-re² vonatkozóan frissített kockázatbecslések állnak rendelkezésre a JC vírus antitestjére pozitív, Tysabri-val kezelt betegek esetében, amint az az alábbi, 1. táblázatban látható:

1. táblázat: A PML 1000 betegre számított kockázatának becslései a JC vírus elleni antitestre pozitív betegeknél*

A Tysabri alkalmazásának időtartama	Immunszuppresszánsok korábbi alkalmazása nélkül				Immunszuppresszánsok korábbi alkalmazása mellett
	Nincs indexérték	0,9-es vagy kisebb index	0,9 és 1,5 közötti index	1,5-nél nagyobb index	
1–12 hónap	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13–24 hónap	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
25–36 hónap	2	0,2	0,8	3	4
37–48 hónap	4	0,4	2	7	8
49–60 hónap	5	0,5	2	8	8
61–72 hónap	6	0,6	3	10	6

*A Tysabri Orvosoknak szóló tájékoztató és kezelési irányelvek kiadványból

A fenti, frissített kockázatbecslések azt mutatják, hogy a PML kialakulásának kockázata kicsi, és a 0,9-es vagy az alatti antitest-index érték esetén a korábban becsülnél alacsonyabb, és jelentősen megnő a Tysabri-val már több mint 2 éve kezelt betegeknél, akiknél az index értéke 1,5 felett van. Azoknál a betegeknél, akiknek a vizsgálati eredménye a JC vírus antitestjeire negatív volt, a PML 1000 betegre számított kockázatbecslése változatlanul 0,1 marad.

A kockázatbesorolásra, a diagnózisra és a PML kezelésére vonatkozóan részletesebb információk a Tysabri frissített Orvosoknak szóló tájékoztató és kezelési irányelvek kiadványában lesz megtalálható.

Az egészségügyi szakembereknek az alábbi ajánlásokat kell szem előtt tartani:

- A Tysabri-val történő kezelés megkezdése előtt a betegeket és a gondozókat tájékoztatni kell a PML kockázatáról. A betegeknél fel kell hívni a figyelmét arra, hogy forduljanak orvoshoz, ha úgy érzik, hogy a betegségük súlyosbodik, vagy ha bármilyen új vagy szokatlan tünetet tapasztalnak.

² A PML-re vonatkozó kockázatbecslések a STRATIFY-2, TOP, TYGRIS és STRATA klinikai vizsgálatokban részt vevő 21 696 beteg egyesített kohorszán alapuló élettartam-táblázat módszer alkalmazásából származtak. A PML JC vírus elleni antitest-index intervallumának további stratifikációja az olyan betegeknél, akiknél korábban nem alkalmaztak immunszuppresszánsokat, a teljes éves kockázatnak és az antitest-index eloszlásának egyesítéséből származott.

- A kezelés megkezdése előtt referenciaként rendelkezésre kell állnia egy (általában 3 hónapon belüli) kiindulási MRI-nek, és a PML kockázatbesorolásának támogatására el kell végezni egy kiindulási vizsgálatot a JC elleni antitestekre vonatkozóan.
- A Tysabri-val végzett kezelés során a betegeket rendszeres időközönként ellenőrizni kell az új neurológiai diszfunkciók jeleire és tüneteire vonatkozóan, és a kezelés ideje alatt évente legalább egyszer teljes agyi MRI-t kell végezni.
- Azoknál a betegeknél, akiknél nagyobb a PML kockázata, fontolóra kell venni a gyakoribb (pl. 3–6 havonkénti), rövidített protokoll (pl. FLAIR, T2-súlyozott és diffúzió-súlyozott (DW) képalkotás) használatával végzett MRI-eket, mivel a PML korai kimutatása a tünetmentes betegeknél a PML kezelésének jobb eredményével jár.
- A neurológiai tünetekkel és/vagy az MRI-n új agyi elváltozásokkal bíró betegeknél a differenciáldiagnózis során mérlegelni kell a PML lehetőségét is. Beszámoltak az MRI alapján tünetmentes PML esetekről, valamint olyan tünetmentes esetekről, ahol a JC vírus jelen volt a gerincvelői folyadék DNS-ében.
- Ha PML gyanúja áll fenn, az MR-protokollt ki kell terjeszteni úgy, hogy tartalmazza a kontrasztanyagot T1-súlyozott MR-t, és fontolóra kell venni a gerincvelői folyadéknak a JC vírus DNS-e jelenlétére való tesztelését ultraszenzitív PCR segítségével.
- Ha bármikor PML gyanúja jelenik meg, a Tysabri-val végzett kezelést a betegség kizárásáig fel kell függeszteni.
- Az antitestre negatív betegeknél a JC vírus elleni antitestre vonatkozóan 6 havonta vizsgálatot kell végezni. Az alacsony indexértékekkel rendelkező, korábban immunszuppresszív kezelésben nem részesült betegeket a 2 éves kezelési pont elérését követően szintén 6 havonta újra kell tesztelni.
- 2 évi kezelést követően a betegeket ismét tájékoztatni kell a PML-nek a Tysabri alkalmazásával kapcsolatos kockázatáról.
- Fel kell hívni a betegeket és a gondozókat a figyelmükre arra, hogy a Tysabri alkalmazásának abbahagyását követően még 6 hónapig maradjanak éberek a PML kockázatával kapcsolatban.

További információk a gyógyszerről

A Tysabri a nagyon aktív szklerózis multiplexben (SM) szenvedő felnőtt betegek kezelésére szolgáló gyógyszer. Az SM az idegek megbetegedése, amelynek során az idegsejteket körülvevő védőhüvelyt gyulladás pusztítja el. A Tysabri-t a „relapszáló-remittáló” SM-ként ismert típus esetében alkalmazzák, amikor a betegnek a tünetmentes időszakok (remissziók) közötti időszakokban rohamai (relapszusai) vannak. A gyógyszert akkor alkalmazzák, amikor a betegség a béta-interferonnal vagy a glatiramer-acetáttal (az SM kezelésére alkalmazott más típusú gyógyszerek) végzett kezelésre nem reagál, vagy súlyos és gyorsan súlyosbodik.

A Tysabri hatóanyaga, a natalizumab, egy monoklonális antitest (egy fehérjefajta), amelyet úgy alkottak meg, hogy felismerje és kötődjön az „ $\alpha 4 \beta 1$ integrin” nevű fehérje egy meghatározott részéhez. Ez a fehérje a legtöbb leukocita (a vérben található fehérvérsejtek, amelyek a gyulladás folyamatában játszanak szerepet) felületén megtalálható. Az integrinhez kötődése által a natalizumab

leállítja a leukocitáknak a vérből az agyba történő áramlását, így enyhíti az SM által okozott gyulladást és idegkárosodást.

A Tysabri-t 2006 júniusában engedélyezték az Európai Unióban.

További információk az eljárásról

A Tysabri felülvizsgálatát 2015. május 7-én kezdeményezték az Európai Bizottság kérésére, a 2004/726/EK rendelet 20. cikke alapján.

A felülvizsgálatot a farmakovigilanciai kockázatfelmérési bizottság (PRAC), az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek biztonságossági kérdéseinek értékeléséért felelős bizottság végezte, amely egy sor ajánlást adott ki. A PRAC ajánlások továbbításra kerültek az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottságához (CHMP), amely felelős az emberi felhasználásra szánt gyógyszereket érintő kérdésekben, és amely elfogadta az Ügynökség végleges véleményét.

A CHMP véleménye továbbításra került az Európai Bizottsághoz, amely 25/04/2016 az EU minden tagállamában érvényes, végleges, jogilag kötelező érvényű határozatot adott ki.

Kapcsolatfelvétel sajtóreferensünkkel

Monika Benstetter

Tel.: +44 (0)20 3660 8427

E-mail: press@ema.europa.eu