

25/04/2016
EMA/266665/2016

L-EMA tikkonferma r-rakkomandazzjonijiet biex jonqos ir-riskju ta' infezzjoni PML fil-moħħ b'Tysabri

Skans tal-MRI aktar frekwenti għandhom jiġu kkunsidrati għal pazjenti b'riskju ogħla

Fil-25 ta' Frar 2016, l-EMA lestiet ir-reviżjoni tagħha tar-riskju magħruf ta' lewkoencefalopatija multifokali progressiva (PML, progressive multifocal leukoencephalopathy) bil-medicina tal-isklerozi multipla Tysabri (natalizumab), u kkonfermat ir-rakkomandazzjonijiet inizjali¹ immirati sabiex inaqqsu r-riskju.

PML hija infezzjoni fil-moħħ rari kkawżata mill-virus ta' John Cunningham (JC) Dan il-virus huwa komuni ħafna fil-popolazzjoni ġenerali u normalment ma jagħmilx ħsara; madankollu, jista' jwassal għal PML f'persuni li s-sistema immunitarja tagħhom hija mdgħajfa. L-iktar sintomi komuni ta' PML huma dgħufija progressiva, diffikultajiet fid-diskors u fil-komunikazzjoni, tibdil fil-vista, u xi kultant bidliet fil-burdata jew fl-imġiba. PML hija kondizzjoni serja ħafna li tista' tirriżulta f'diżabilità severa jew f'mewt.

Studji riċenti jissuġġerixxu li s-sejbien bikri u l-kura ta' PML meta l-marda hija asintomatika (għadha fl-istadji bikrija u ma turi l-ebda sintomu) jistgħu jtejbju l-eżitu tal-pazjenti. Każijiet asintomatiċi ta' PML jistgħu jiġu identifikati fi skans tal-MRI, u l-esperti fil-qasam tal-MRI u tal-isklerozi multipla jaqblu li l-protokolli tal-MRI ssimplifikati (li jippermettu proċeduri iqsar, iżda wkoll jillimitaw il-piż għal pazjenti li qed jagħmlu l-iskans) jippermettu l-identifikazzjoni tal-leżjonijiet tal-PML. Il-pazjenti kollha li jieħdu Tysabri għandhom jagħmlu skans tal-MRI kompluti mill-inqas darba f'sena, iżda fuq il-bażi tad-dejta l-ġdida, l-EMA irrakkomandat li għal pazjenti b'riskju ogħla ta' PML għandhom jiġu kkunsidrati skans tal-MRI iktar frekwenti (eż. kull 3 sa 6 xhur) li jitwettqu bl-użu ta' protokolli ssimplifikati. Jekk jiġu skoperti leżjonijiet li jindikaw PML, il-protokoll tal-MRI għandu jiġi estiż biex jinkludi "MRI ppeżat b'T1 b'kuntrast imtejjeb", u għandu jitqies l-ittestjar tal-fluwidu spinali għall-preżenza tal-virus JC.

Dejta ġdida minn studji kliniċi kbar tissuġġerixxi wkoll li, f'pazjenti li ma ġewx ikkurati b'immunosuppressanti (medicini li jnaqqsu l-attività tas-sistema immunitarja) qabel ma bdew Tysabri, il-livell tad-demm tal-antikorpi kontra l-virus JC ("l-indiċi tal-antikort") jirrelata għal-livell ta' riskju għall-PML. Fid-dawl tal-evidenza l-ġdida, il-pazjenti huma meqjusin f'riskju ogħla li jiżviluppaw il-PML jekk:

- ikunu ġew ittestjati b'riżultati pożittivi għall-virus JC, u

¹ [Ir-rakkomandazzjonijiet ta' PRAC](#) maħruġin fil-11 ta' Frar 2016



- ikunu ġew ikkurati b'Tysabri għal iktar minn sentejn, u
- jew ikunu użaw immunisuppressant qabel bdew Tysabri, jew ma jkunux użaw immunosuppressanti u għandhom indiċi tal-antikorpi tal-virus JC għoli.

F'dawn il-pazjenti, il-kura b'Tysabri għandha titkompla biss jekk il-benefiċċji jegħlbu r-riskji.

Jekk fi kwalunkwe hin ikun hemm suspett ta' PML, il-kura b'Tysabri għandha titwaqqaf sakemm il-PML tkun ġiet eskluża.

Ir-rakkomandazzjonijiet tal-EMA huma bbażati fuq ir-reviżjoni inizjali tagħha mill-Kumitat tal-Evalwazzjoni tar-Riskju fil-qasam tal-Farmakovigilanza (PRAC). Ir-rakkomandazzjonijiet tal-PRAC intbagħtu lill-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu mill-Bniedem (CHMP), li kkonfermahom u adottahom fl-opinjoni finali tiegħu. L-opinjoni tas-CHMP intbagħtet lill-Kummissjoni Ewropea, li f'haġet deċiżjoni valida li torbot legalment madwar l-UE kollha.

Informazzjoni għall-pazjenti

- Il-lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML, infezzjoni serja fil-moħħ) hija magħrufa li hija riskju mhux komuni bil-mediċina Tysabri ta' sklerozi multipla. Inħarġu rakkomandazzjonijiet ġodda li jistgħu jgħinu fl-iskoperta bikrija ta' PML u jtejbju l-eżiti tal-pazjenti.
- Ir-riskju tiegħek ta' PML jiddependi fuq diversi fatturi, bħal jekk għandekx antikorpi kontra l-virus JC fid-demem tiegħek (sinjal li tkun ġejt espost/a għall-virus li jikkawża l-PML) u x'inhu l-livell tagħhom, kemm ilek tiġi kkurat/a b'Tysabri, u jekk ġejtx jew jekk ma ġejtx ikkurat/a b'mediċini li jrażżnu s-sistema immunitarja tiegħek qabel ma bdejt Tysabri. Filwaqt li jqis dawn il-fatturi, it-tabib tiegħek se jkun kapaċi jinfurmak dwar ir-riskju tiegħek li tiżviluppa PML.
- Qabel ma tibda l-kura b'Tysabri, u wara b'mod regolari waqt il-kura, it-tabib tiegħek se jagħmel testijiet tad-demem biex ikejjel il-livell tal-antikorpi għall-virus JC u għall-iskans tal-MRI biex jimmonitorja l-kondizzjoni tiegħek. It-tabib tiegħek se jiċċekkja wkoll għal sinjali u sintomi li jindikaw PML. Dawn it-testijiet jistgħu jsiru aktar spiss jekk inti titqies f'riskju ogħla għal PML.
- Jekk il-PML tkun suspettata, it-tabib tiegħek se jwaqqaf il-kura b'Tysabri sakemm il-PML tkun tista' tiġi eskluża.
- Is-sintomi ta' PML jistgħu jkunu simili għal dawk ta' attakk ta' sklerozi multipla u jinkludu dgħufija progressiva, diffikultajiet fid-diskors u fil-komunikazzjoni, tibdil fil-vista, u xi kultant bidliet fil-burdata jew fl-imgħiba. Jekk temmen li l-marda tiegħek qed tiggrava jew jekk tinnota xi sintomi ġodda jew mhux tas-soltu waqt li tkun qed tuża Tysabri u sa 6 xhur wara li tkun waqft tuża Tysabri, kellek lit-tabib tiegħek malajr kemm jista' jkun.
- Aktar informazzjoni dwar ir-riskju ta' PML b'Tysabri hija inkluża fil-Karta tat-Twissija tal-Pazjent li tkun ingħatajt mit-tabib tiegħek. Huwa importanti li taqra din il-karta b'attenzjoni. Żomm din il-karta miegħek u aghmel ċert li s-sieheb tiegħek jew dik il-persuna li tiegħu f'haġbek hija konxja tal-kontenut tagħha.
- Jekk ikollok xi mistoqsijiet jew tħassib, kellek lit-tabib, l-infermier jew l-ispiżjar tiegħek.

Informazzjoni għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa

Fatturi tar-riskju magħrufa għall-iżvilupp ta' PML f'pazjenti kkurati b'Tysabri huma l-preżenza tal-antikorpi kontra l-virus JC, il-kura b'Tysabri għal iktar minn sentejn, u l-użu preċedenti ta' immunosuppressanti. Dejta miġbura minn studji kliniċi kbar tissuġġerixxi li, f'pazjenti bl-ebda użu

preċedenti ta' immunosuppressanti, il-livell tar-rispons tal-antikorpi ta' kontra l-virus JC (indiċi) jirrelata għal-livell ta' riskju għall-PML. Skont din id-dejta, l-istimi tar-riskju aġġornati għall-PML² f'pazjenti b'antikopri għall-virus JC ikkurati b'Tysabri huma disponibbli, kif murija f'Tabella 1 hawn taħt:

Tabella 1: Stimi ta' riskju ta' PML għal kull 1,000 pazjent f'pazjenti b'antikopri kontra l-virus JC*

Tul ta' żmien tal-użu ta' Tysabri	L-ebda użu preċedenti ta' immunosuppressanti				Użu preċedenti ta' immunosuppressanti
	L-ebda valur tal-indiċi	Indiċi 0.9 jew inqas	Indiċi 0.9 sa 1.5	Indiċi iżjed minn 1.5	
1-12-il xahar	0.1	0.1	0.1	0.2	0.3
13-24 xahar	0.6	0.1	0.3	0.9	0.4
25-36 xahar	2	0.2	0.8	3	4
37-48 xahar	4	0.4	2	7	8
49-60 xahar	5	0.5	2	8	8
61-72 xahar	6	0.6	3	10	6

*minn Informazzjoni għat-Tabib u Linji Gwida għall-Immaniġġjar għal Tysabri

L-istimi tar-riskju aġġornati t'hawn fuqu juru li r-riskju tal-iżvilupp ta' PML huwa żgħir, u iktar baxx minn kemm kien stmat qabel, fil-valuri tal-indiċi tal-antikorpi ta' 0.9 jew anqas, u jiżjed b'mod sostanzjali f'pazjenti b'valuri tal-indiċi 'l fuq minn 1.5 li ġew ikkurati b'Tysabri għal iktar minn sentejn. F'pazjenti li ġew ittestjati negattivi għall-antikorpi tal-virus JC, l-istima tar-riskju ta' PML tibqa' mhux mibdula fil-livell ta' 0.1 kull 1,000 pazjent.

Aktar informazzjoni dettaljata fuq l-istratifikazzjoni tar-riskju, id-dijanjsi u l-kura tal-PML se tkun inkluża fl-Informazzjoni għat-Tabib u Linji Gwida għall-Immaniġġjar għal Tysabri.

Il-professjonisti fil-kura tas-saħħa għandhom isegwu dawn ir-rakkomandazzjonijiet:

- Qabel tinbada l-kura b'Tysabri, il-pazjenti u l-persuni li jindukraw għandhom jiġu avżati bir-riskju ta' PML. Il-pazjenti għandhom jiġu mgħarrfa biex ifittxu parir mediku jekk jaħsbu li l-marda tagħhom qed tiggrava, jew jekk jinnotaw xi sintomi ġodda jew mhux tas-soltu.
- Qabel ma tinbada l-kura, MRI tal-linja bażi għandha tkun disponibbli (normalment fi żmien 3 xhur) bħala referenza, u test tal-linja bażi tal-antikopri ta' kontra l-JCV għandu jitwettaq biex jappoġġa l-istratifikazzjoni tar-riskju tal-PML.

² L-istimi tar-riskju għall-PML ġew derivati bl-użu ta' metodu tat-tabella tal-hajja bbażat fuq il-koorti miġbura ta' 21,696 pazjent li pparteċipaw fl-istudji kliniċi STRATIFY-2, TOP, TYGRIS, u STRATA. Aktar stratifikazzjoni tar-riskju ta' PML minn intervall tal-indiċi tal-antikorpi ta' kontra l-virus JC għal pazjenti bl-ebda użu preċedenti ta' immunosuppressanti ġiet derivata mill-kombinazzjoni tar-riskju annwali kumplessiv mad-distribuzzjoni tal-indiċi tal-antikorpi.

- Waqt il-kura b'Tysabri, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati f'intervalli regolari għal sinjali u sintomi ta' disfunzjoni newroloġika ġdida, u MRI tal-moħħ shiħa għandha titwettag mill-inqas darba f'sena għal kemm iddum il-kura.
- Għal pazjenti f'riskju ogħla ta' PML għandhom jitqiesu MRIs iktar frekwenti (eż. kull 3-6 xhur) bl-użu tal-protokoll mqassar (eż. FLAIR, ippeżat b'T2 u immaġini DW) minħabba li l-iskoperta aktar kmieni ta' PML f'pazjenti asintomatiċi hija assoċjata mar-riżultati tal-PML imtejba.
- Il-PML għandha titqies fid-dijanjosi differenzjali ta' kull pazjent li juri sintomi newroloġiċi u/jew leżjonijiet fil-moħħ fuq l-MRI. Ġew irrapportati każijiet ta' PML asintomatika bbażati fuq MRI u DNA tal-virus JC pożittiv fis-CSF.
- Jekk il-PML hija ssuspettata, il-protokoll tal-MRI għandu jiġi estiż biex jinkludi immaġini ppeżata b'T1 b'kuntrast imtejjeb, u għandu jitqies l-ittestjar tas-CSF għall-preżenza tad-DNA tal-virus JC bl-użu ta' PCR ultra sensitiva.
- Jekk fi kwalunkwe hin ikun hemm suspett ta' PML, il-kura b'Tysabri għandha titwaqqaf sakemm il-PML tkun ġiet eskluża.
- L-ittestjar tal-antikopri kontra l-virus JC għandu jsir kull 6 xhur f'pazjenti b'antikorpi negattivi. Pazjenti li għandhom valuri tal-indiċi baxxi u l-ebda passat ta' użu minn qabel ta' immunosuppressant għandhom jiġu ttestjati wkoll kull 6 xhur hekk kif jilħqu l-punt ta' kura ta' sentejn.
- Wara sentejn ta' kura, il-pazjenti għandhom jerġgħu jiġu infurmati dwar ir-riskju ta' PML b'Tysabri.
- Il-pazjenti u l-persuni li jieħdu ħsiebhom għandhom jingħataw parir biex ikomplu jkunu viġilanti dwar ir-riskju ta' PML sa 6 xhur wara t-twaqqif ta' Tysabri.

Aktar dwar il-medicina

Tysabri huwa medicina li tintuża biex tikkura adulti bi sklerożi multipla (SM) attiva ħafna, marda tan-nervituri fejn l-infjammazzjoni teqred is-saff protettiv madwar iċ-ċelloli tan-nervituri. Tysabri jintuża f'tip ta' SM magħruf bħala SM "reċidiv-remittenti", meta l-pazjent ikollu attakki (reċidivi) bejn perjodi mingħajr sintomi (remittenti). Jintuża meta l-marda ma tkunx irrispondiet għall-kura b'beta -interferon jew glatiramer aċetat (tipi oħrajn ta' medicini użati għal SM), jew hija gravi u tkun qed taqleb għall-aġar b'mod rapidu.

Is-sustanza attiva f'Tysabri, natalizumab, hija antikorp monoklonali (tip ta' proteina) li ġiet imfassla biex tagħraf u teħel ma' parti speċifika ta' proteina msejja " $\alpha\beta 1$ integrin". Din il-proteina tinsab fuq is-superfiċje tal-maġġoranza tal-lewkoċiti (iċ-ċelloli bojod fid-demm li huma involuti fil-proċess tal-infjammazzjoni). Permezz tat-twaħħil mal-integrin, natalizumab iwaqqaf il-lewkoċiti milli jmorru mid-demm għall-moħħ, u b'hekk titnaqqas l-infjammazzjoni u l-ħsara tan-nervituri kkawżata mill-SM.

Tysabri kien awtorizzat fl-Unjoni Ewropea f'Ġunju 2006.

Aktar dwar il-proċedura

Ir-reviżjoni ta' Tysabri nbdiet fis-7 ta' Mejju 2015 fuq talba mill-Kummissjoni Ewropea, skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004.

Ir-reviżjoni saret mill-Kumitat tal-Evalwazzjoni tar-Riskju fil-qasam tal-Farmakovigilanza (PRAC), il-Kumitat responsabbli għall-evalwazzjoni ta' kwistjonijiet tas-sigurtà għall-medicini li jintużaw mill-bniedem, li għamel sett ta' rakkomandazzjonijiet. Ir-rakkomandazzjonijiet tal-PRAC intbagħtu lill-Kumitat għall-Prodotti Mediciċnali għall-Użu mill-Bniedem (CHMP), responsabbli għall-mistoqsijiet dwar il-medicini għall-użu mill-bniedem, li adotta l-opinjoni finali tal-Aġenzija.

L-opinjoni tas-CHMP intbagħtet lill-Kummissjoni Ewropea, li ħarġet deċiżjoni finali li torbot legalment applikabbli fl-Istati Membri tal-UE kollha fi 25/04/2016.

Ikkuntattja lill-uffiċjal tal-istampa tagħna

Monika Benstetter

Tel. +44 (0)20 3660 8427

Indirizz tal-email: press@ema.europa.eu