



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

25/04/2016
EMA/266665/2016

EMA confirmă recomandările pentru reducerea la minimum a riscului de apariție a infecției cerebrale LMP asociată cu utilizarea Tysabri

La pacienții cu risc crescut, trebuie avută în vedere efectuarea de scanări IRM mai frecvente

La 25 februarie 2016, EMA a finalizat evaluarea riscului cunoscut de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) asociat cu utilizarea medicamentului Tysabri (natalizumab) în tratamentul sclerozei multiple și a confirmat recomandările inițiale¹ care au avut ca scop reducerea la minimum a acestui risc.

LMP este o infecție cerebrală rară, cauzată de virusul John Cunningham (VJC). Acest virus este foarte frecvent întâlnit în rândul populației generale și de obicei este inofensiv, însă la persoanele cu sistem imunitar slăbit, acesta poate determina apariția LMP. Simptomele cele mai frecvente ale LMP sunt slăbiciune progresivă, dificultăți de vorbire și de comunicare, tulburări de vedere și, în unele cazuri, modificări de dispoziție sau de comportament. LMP este o afecțiune foarte gravă, care poate conduce la invaliditate severă sau la deces.

Studiile recente sugerează că depistarea și tratarea timpurie a LMP atunci când boala este asimptomatică (este încă în stadiile inițiale și nu manifestă simptome) pot să îmbunătățească rezultatele obținute cu pacienții. Cazurile asimptomatice de LMP pot fi detectate prin scanări IRM și există un consens între experții în domeniul IRM și al sclerozei multiple cu privire la faptul că protocoalele IRM simplificate (care permit efectuarea de proceduri cu durată mai scurtă și care reduc totodată disconfortul pacienților supuși scanărilor) permit identificarea leziunilor LMP. Toți pacienții cărora li se administrează Tysabri trebuie să fie supuși unor scanări IRM complete cel puțin o dată pe an, însă în baza noilor date EMA a recomandat să fie avută în vedere efectuarea mai frecventă a scanărilor IRM (de exemplu, la fiecare 3 până la 6 luni), prin utilizarea protocoalelor simplificate, în cazul pacienților cu risc mai ridicat de apariție a LMP. Dacă se identifică leziuni sugestive pentru LMP, protocolul IRM trebuie extins pentru a include „IRM a secvențelor T1 ponderate cu contrast îmbunătățit” și trebuie avută în vedere analiza lichidului cefalorahidian pentru detectarea prezenței virusului JC.

De asemenea, noile date obținute din studii clinice ample sugerează că, la pacienții care nu au fost tratați cu medicamente imunosupresoare (medicamente care reduc activitatea sistemului imunitar)

¹ [Recomandările PRAC](#) emise la 11 februarie 2016.



Înainte de inițierea tratamentului cu Tysabri, concentrația plasmatică a anticorpilor împotriva virusului JC („indicele de anticorpi”) este corelată cu nivelul de risc de apariție a LMP. În lumina noilor dovezi, se consideră că pacienții prezintă un risc mai ridicat de apariție a LMP în cazul în care:

- au avut rezultate pozitive la testul pentru virusul JC și
- au primit tratament cu Tysabri pe o perioadă mai mare de 2 ani și
- fie au utilizat un medicament imunosupresor înainte de inițierea tratamentului cu Tysabri, fie nu au utilizat medicamente imunosupresoare și au un indice al anticorpilor împotriva virusului JC ridicat.

La acești pacienți, tratamentul cu Tysabri trebuie continuat numai dacă beneficiile sunt mai mari decât riscurile asociate.

Tratamentul cu Tysabri trebuie întrerupt până la excluderea LMP, în orice situație în care există o suspiciune în acest sens.

Recomandările EMA se bazează pe o evaluare inițială efectuată de Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC). Recomandările PRAC au fost transmise Comitetului pentru medicamente de uz uman (CHMP), care le-a confirmat și care a adoptat un aviz final. Avizul CHMP a fost transmis ulterior Comisiei Europene, care a emis o decizie finală obligatorie din punct de vedere juridic, valabilă pe întreg teritoriul Uniunii Europene (UE).

Informații pentru pacienți

- Leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP, o infecție cerebrală gravă) este cunoscută ca fiind un risc mai puțin frecvent asociat cu medicamentul Tysabri, utilizat în tratamentul sclerozei multiple. Au fost emise noi recomandări care pot facilita detectarea timpurie a LMP și care pot să îmbunătățească rezultatele pacienților.
- Riscul de apariție a LMP la care sunteți expus(ă) depinde de mai mulți factori – de exemplu, dacă aveți în sânge anticorpi împotriva virusului JC (un semn că ați fost expus la virusul care cauzează LMP) și care este concentrația acestora, cât timp ați fost tratat cu Tysabri și dacă ați primit sau nu tratament cu medicamente care vă suprimă sistemul imunitar înainte de a începe tratamentul cu Tysabri. Având în vedere acești factori, medicul dumneavoastră va putea să vă informeze în legătură cu riscul de apariție a LMP în cazul dumneavoastră.
- Înaintea începerii tratamentului cu Tysabri și ulterior în mod regulat în timpul tratamentului, medicul dumneavoastră vă va efectua analize de sânge pentru măsurarea nivelului de anticorpi împotriva virusului JC și scanări IRM pentru monitorizarea afecțiunii dumneavoastră. De asemenea, medicul dumneavoastră va verifica prezența semnelor și simptomelor care sugerează apariția LMP. Este posibil ca aceste analize să fie efectuate mai frecvent dacă se va considera că prezentați un risc mai ridicat de apariție a LMP.
- Dacă se suspectează apariția LMP, medicul dumneavoastră vă va întrerupe tratamentul cu Tysabri până în momentul excluderii posibilității de apariție a LMP.
- Simptomele asociate LMP pot fi similare celor asociate atacului de scleroză multiplă și includ slăbiciune progresivă, dificultăți de vorbire și de comunicare, tulburări de vedere și, în unele cazuri, modificări de dispoziție sau de comportament. În cazul în care credeți că boala dumneavoastră se agravează sau dacă observați orice alt simptom nou sau neobișnuit în timpul tratamentului cu Tysabri și pe o perioadă de până la 6 luni după întreruperea tratamentului cu Tysabri, discutați cu medicul dumneavoastră cât mai curând posibil.

- Mai multe informații privind riscul de apariție a LMP asociat cu utilizarea Tysabri sunt incluse în cardul de avertizare a pacientului pe care l-ați primit de la medicul dumneavoastră. Este important să citiți acest card cu atenție. Păstrați acest card la dumneavoastră și asigurați-vă că partenerul sau îngrijitorul dumneavoastră cunoaște ceea ce conține.
- Dacă aveți întrebări sau motive de îngrijorare, discutați cu medicul dumneavoastră, cu asistenta medicală sau cu farmacistul.

Informații pentru profesioniștii din domeniul sănătății

Factorii de risc cunoscuți asociați cu apariția LMP la pacienții tratați cu Tysabri sunt prezența anticorpilor împotriva virusului JC, tratamentul cu Tysabri pe o perioadă mai mare de doi ani și utilizarea anterioară a medicamentelor imunosupresoare. Datele cumulate din studii clinice ample sugerează că, în cazul pacienților care nu au urmat un tratament anterior cu medicamente imunosupresoare, nivelul de răspuns (indicele) al anticorpilor împotriva virusului JC este corelat cu nivelul riscului de apariție a LMP. Pe baza acestor date, sunt disponibile estimări actualizate ale riscului de apariție a LMP² la pacienții tratați cu Tysabri și cu răspuns pozitiv la testarea pentru anticorpi împotriva virusului JC, conform tabelului 1 de mai jos:

Tabelul 1: Estimările riscului de apariție a LMP per 1 000 de pacienți identificați pozitiv la testul pentru anticorpi împotriva virusului JC*

Durata de utilizare a Tysabri	Fără administrare anterioară de medicamente imunosupresoare				Administrare anterioară de medicamente imunosupresoare
	Valoarea indicelui absentă	Valoarea indicelui mai mică sau egală cu 0,9	Valoarea indicelui între 0,9 și 1,5	Valoarea indicelui mai mare decât 1,5	
1-12 luni	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13-24 luni	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
25-36 luni	2	0,2	0,8	3	4
37-48 luni	4	0,4	2	7	8
49-60 luni	5	0,5	2	8	8
61-72 luni	6	0,6	3	10	6

*din Informațiile pentru medici și Ghidurile de tratament pentru Tysabri

Estimările actualizate ale riscului prezentate mai sus indică faptul că riscul de apariție a LMP este redus (și mai scăzut decât se estimase anterior) la valori ale indicelui de anticorpi mai mici sau egale cu 0,9, acesta crescând substanțial la pacienții cu valori ale indicelui de peste 1,5, care au primit tratament cu Tysabri timp de peste 2 ani. La pacienții cu rezultate negative la testul pentru anticorpi împotriva virusului JC, estimarea riscului de apariție a LMP rămâne neschimbată, fiind de 0,1 per 1 000 de pacienți.

² Estimările riscului de apariție a LMP au fost obținute prin utilizarea metodei tabelului de mortalitate pe baza unei cohorte cumulate de 21 696 de pacienți care au participat în studiile clinice STRATIFY-2, TOP, TYGRIS și STRATA. O stratificare suplimentară a riscului de apariție a LMP pe intervale ale indicelui de anticorpi împotriva virusului JC în cazul pacienților care nu au utilizat anterior medicamente imunosupresoare a fost obținută prin combinarea riscului general anual cu distribuția indicelui de anticorpi.

Informații mai detaliate privind stratificarea riscului, diagnosticarea și tratamentul LMP vor fi incluse în versiunea actualizată a Informațiilor pentru medici și a Ghidurilor de tratament pentru Tysabri.

Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să urmeze aceste recomandări:

- Înainte de inițierea tratamentului cu Tysabri, pacienții și îngrijitorii trebuie să fie informați cu privire la riscul de apariție a LMP. Pacienții trebuie instruiți să ceară sfatul medicului în cazul în care cred că boala se agravează sau dacă observă orice simptome noi sau neobișnuite.
- Înaintea inițierii tratamentului trebuie să fie disponibilă o examinare IRM inițială (de obicei, în termen de 3 luni) ca element de referință și trebuie efectuat un test inițial de determinare a anticorpilor împotriva virusului JC, care să susțină stratificarea riscului de apariție a LMP.
- În timpul tratamentului cu Tysabri pacienții trebuie monitorizați la intervale regulate pentru detectarea semnelor și simptomelor de noi disfuncții neurologice, iar pe durata tratamentului trebuie efectuată o examinare IRM cerebrală completă cel puțin o dată pe an.
- În cazul pacienților cu risc mai ridicat de apariție a LMP, trebuie avută în vedere efectuarea de examinări IRM mai frecvente (de exemplu, la fiecare 3-6 luni), prin utilizarea unui protocol simplificat (de exemplu, FLAIR, imagistica secvențelor T2 ponderate și a secvențelor de difuzie ponderate), deoarece depistarea timpurie a LMP la pacienții asimptomatici este corelată cu rezultate mai bune.
- În diagnosticarea diferențială a oricărui pacient cu simptome neurologice și/sau leziuni cerebrale noi, detectate prin IRM, trebuie avută în vedere posibilitatea apariției LMP. Au fost raportate cazuri de LMP asimptomatică pe baza rezultatelor IRM și a rezultatelor pozitive privind prezența ADN-ului virusului JC în LCR.
- Dacă se suspectează prezența LMP, protocolul IRM trebuie extins pentru a include imagistica secvențelor T1 ponderate cu contrast îmbunătățit și testarea LCR pentru determinarea prezenței ADN-ului virusului JC utilizând teste ultrasensibile de reacție în lanț a polimerazei (PCR).
- Tratamentul cu Tysabri trebuie întrerupt până la excluderea LMP, în orice situație în care există o suspiciune în acest sens.
- La pacienții cu rezultate negative pentru anticorpi, testul pentru detectarea anticorpilor împotriva virusului JC trebuie efectuat la fiecare 6 luni. De asemenea, pacienții cu valori scăzute ale indicelui de anticorpi și care nu au utilizat anterior medicamente imunosupresoare trebuie retestați la fiecare 6 luni din momentul în care ating 2 ani de tratament.
- După 2 ani de tratament, pacienții trebuie să fie din nou informați cu privire la riscul de apariție a LMP asociat cu administrarea Tysabri.
- Pacienții și îngrijitorii trebuie sfătuiți să rămână vigilenți cu privire la riscul de apariție a LMP timp de până la 6 luni după întreruperea administrării Tysabri.

Informații suplimentare despre medicament

Tysabri este un medicament utilizat în tratamentul adulților cu forme foarte active de scleroză multiplă (SM), o afecțiune a nervilor în care inflamația distruge stratul protector care înconjoară celulele nervoase. Tysabri se utilizează în tipul de SM cunoscut sub numele de SM „recurent-remisivă”, când

pacientul are atacuri (recurențe) între perioade fără simptome (remisii). Medicamentul se utilizează atunci când boala nu a răspuns la tratamentul cu beta-interferon sau acetat de glatiramer (alte tipuri de medicamente utilizate în SM) sau când boala este severă și se agravează rapid.

Substanța activă din Tysabri, natalizumabul, este un anticorp monoclonal (un tip de proteină) care a fost conceput să recunoască și să se lege de o subunitate specifică a unei proteine, numită „α4β1 integrină”. Această proteină se găsește pe suprafața celor mai multe leucocite (globulele albe din sânge, care sunt implicate în procesul inflamator). Atașându-se de integrină, natalizumabul împiedică leucocitele să treacă din sânge în creier, reducând astfel inflamația și deteriorarea nervilor cauzate de SM.

Tysabri a fost autorizat în Uniunea Europeană în iunie 2006.

Informații suplimentare despre procedură

Evaluarea Tysabri a fost inițiată la 7 mai 2015, la solicitarea Comisiei Europene, în temeiul articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004.

Evaluarea a fost realizată inițial de Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC), comitetul responsabil pentru evaluarea aspectelor privind siguranța medicamentelor de uz uman, care a formulat o serie de recomandări. Recomandările PRAC au fost transmise Comitetului pentru medicamente de uz uman (CHMP), responsabil pentru problemele referitoare la medicamentele de uz uman, care a adoptat avizul final al agenției.

Concluzia CHMP a fost transmisă Comisiei Europene, care a emis o decizie finală obligatorie din punct de vedere juridic aplicabilă în toate statele membre ale UE, la data de 25/04/2016.

Contactați responsabilul pentru relațiile cu presa

Monika Benstetter

Tel.: +44 (0)20 3660 8427

E-mail: press@ema.europa.eu