



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

25/04/2016  
EMA/266665/2016

## Agentúra EMA potvrdzuje odporúčania týkajúce sa minimalizovania rizika infekcie mozgu nazývanej PML, ktorá súvisí s liekom Tysabri

### U pacientov vystavených vyššiemu riziku treba zvážiť častejšie vyšetrenia MRI

Dňa 25. februára 2016 agentúra EMA dokončila preskúmanie známeho rizika progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML), ktoré súvisí s užívaním lieku Tysabri (natalizumab) na mnohopočetnú sklerózu a potvrdila pôvodné odporúčania<sup>1</sup>, ktorých cieľom bolo minimalizovanie tohto rizika.

PML je zriedkavá infekcia mozgu zapríčinená vírusom Johna Cunninghama (JC). Tento vírus je veľmi bežný v celkovej populácii a obvykle nie je nebezpečný. U osôb s oslabeným imunitným systémom však môže spôsobiť PML. Najčastejšie príznaky PML sú progresívna slabosť, problémy s rečou a komunikáciou, problémy so zrakom a niekedy zmeny nálady alebo správania. PML je veľmi závažné ochorenie, ktoré môže viesť k vážnemu postihnutiu alebo k smrti.

Z najnovších štúdií vyplýva, že včasné zistenie PML a následná liečba, keď je ochorenie asymptomatické (keď je ešte v počiatočnom štádiu a neprejavuje sa žiadnymi príznakmi), môže zlepšiť výsledky u pacienta. Asymptomatické prípady PML sa môžu zistiť na snímkach MRI, pričom odborníci v oblasti MRI a mnohopočetnej sklerózy sa zhodujú v tom, že zjednodušené MRI protokoly (ktoré umožňujú kratšie postupy a tiež obmedzujú záťaž pacientov podstupujúcich snímkovanie) umožňujú identifikáciu PML lézií. Všetci pacienti užívajúci liek Tysabri majú podstúpiť úplné vyšetrenie pomocou zobrazenia MRI aspoň raz za rok, ale na základe nových údajov agentúra EMA odporučila, aby pacienti s vyšším rizikom vzniku PML podstupovali snímkovanie pomocou MRI častejšie (napr. každé 3 až 6 mesiacov), pričom sa má zvážiť použitie zjednodušených protokolov. Ak sa objavia lézie naznačujúce PML, MRI protokol sa má rozšíriť tak, aby zahŕňal T1-vážené zobrazenie MRI so zvýšeným kontrastom, pričom sa má zvážiť vyšetrenie miechového moku na prítomnosť JC vírusu.

Nové údaje z rozsiahlych klinických štúdií tiež naznačujú, že u pacientov, ktorí neboli liečení imunosupresívami (liekmi, ktoré znižujú aktivitu imunitného systému) pred začatím liečby liekom Tysabri, hladina protilátok proti JC vírusu v krvi (protilátkový index) súvisí s úrovňou rizika vzniku PML. Vzhľadom na tieto nové dôkazy sa za pacientov s vyšším rizikom vzniku PML považujú pacienti, ak:

- majú pozitívne výsledky testu na JC vírus a

<sup>1</sup> [Odporúčania výboru PRAC](#) vydané 11. februára 2016.



- sú liečení liekom Tysabri dlhšie ako dva roky a
- užívali imunosupresívum buď pred začatím liečby liekom Tysabri alebo neužívali imunosupresíva a majú vysoký index protilátok proti JC vírusu.

U týchto pacientov má liečba liekom Tysabri pokračovať len v prípade, ak prínosy prevyšujú riziká.

Vždy, keď existuje podozrenie na PML, liečba liekom Tysabri sa musí prerušiť, kým sa nevytlúči PML.

Odporúčania agentúry EMA sú založené na pôvodnom preskúmaní Výborom agentúry pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC). Odporúčania výboru PRAC boli zaslané Výboru pre lieky na humánne použitie (CHMP), ktorý tieto odporúčania potvrdil a prijal záverečné stanovisko. Stanovisko výboru CHMP bolo zaslané Európskej komisii, ktorá vydala právne záväzné rozhodnutie platné v celej EÚ.

### Informácie pre pacientov

- Je známe, že riziko výskytu progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML, závažná infekcia mozgu) je menej bežné pri používaní lieku Tysabri, ktorý je určený na liečbu mnohopočetnej sklerózy. Boli vydané nové odporúčania, ktoré môžu pomôcť pri včasnom odhalení PML a zlepšiť výsledky pacientov.
- Vaše riziko vzniku PML závisí od niekoľkých faktorov, napríklad či máte v krvi protilátky proti JC vírusu (prejav toho, že ste boli vystavený vírusu, ktorý spôsobuje PML) a aká je ich hladina, ako dlho ste liečený liekom Tysabri a či ste pred začatím liečby liekom Tysabri boli alebo neboli liečení liekmi, ktoré potláčajú aktivitu vášho imunitného systému. Váš lekár bude môcť na základe týchto faktorov určiť vaše riziko vzniku PML.
- Váš lekár uskutoční krvné testy pred začatím liečby liekom Tysabri a potom v pravidelných intervaloch počas liečby, aby zistil hladinu protilátok proti JC vírusu a urobí snímky MRI na kontrolu vášho stavu. Váš lekár vás tiež vyšetří na príznaky a symptómy naznačujúce PML. Pokiaľ sa váš lekár bude domnievať, že ste vystavení vyššiemu riziku vzniku PML, môžu sa tieto testy vykonávať častejšie.
- V prípade podozrenia na vznik PML váš lekár liečbu liekom Tysabri zastaví, kým nie je možné PML vylúčiť.
- Príznaky PML môžu byť podobné ako príznaky záchvatu mnohopočetnej sklerózy a patria k nim progresívna slabosť, problémy s rečou a komunikáciou, problémy so zrakom a niekedy zmeny nálady alebo správania. Ak sa domnievate, že vaše ochorenie sa zhoršuje alebo ak ste si všimli nejaké nové alebo nezvyčajné príznaky počas užívania lieku Tysabri a do šiestich mesiacov po ukončení liečby liekom Tysabri, čo najskôr vyhľadajte lekára.
- Viac informácií o riziku vzniku PML súvisiacom s užívaním lieku Tysabri sa nachádza v pohotovostnej karte pacienta, ktorú vám dal váš lekár. Je dôležité, aby ste si túto kartu pozorne prečítali. Noste túto kartu so sebou a uistite sa, že váš partner alebo opatrovatel' je oboznámený s obsahom tejto karty.
- Ak máte akékoľvek otázky alebo obavy, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru.

### Informácie pre zdravotníckych pracovníkov

K známym rizikovým faktorom pre vznik PML u pacientov liečených liekom Tysabri patria prítomnosť protilátok proti JC vírusu, liečba liekom Tysabri dlhšie ako dva roky a užívanie imunosupresív v

minulosti. Zhrnuté údaje z rozsiahlych klinických štúdií naznačujú, že u pacientov, ktorí v minulosti neužívali imunosupresíva, úroveň (index) protilátkovej odpovede proti JC vírusu súvisí s úrovňou rizika vzniku PML. Na základe týchto údajov sú k dispozícii aktualizované odhady rizika vzniku PML<sup>2</sup> u pacientov s pozitívnym testom na protilátky proti JC vírusu liečených liekom Tysabri, ako sa uvádza ďalej v tabuľke 1:

**Tabuľka 1: Odhady rizika vzniku PML na 1 000 pacientov u pacientov s pozitívnym testom na protilátky proti JC vírusu\***

Dĺžka užívania lieku Tysabri	Bez užívania imunosupresív v minulosti				Užívanie imunosupresív v minulosti
	Bez hodnoty indexu	Index 0,9 alebo nižší	Index 0,9 – 1,5	Index vyšší ako 1,5	
1 – 12 mesiacov	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13 – 24 mesiacov	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
25 – 36 mesiacov	2	0,2	0,8	3	4
37 – 48 mesiacov	4	0,4	2	7	8
49 – 60 mesiacov	5	0,5	2	8	8
61 – 72 mesiacov	6	0,6	3	10	6

\*z informácií pre lekárov a z usmernení pre liečbu liekom Tysabri

Uvedené aktualizované odhady rizika dokazujú, že riziko vzniku PML je nízke a nižšie, ako sa v minulosti odhadovalo, pri hodnotách indexu protilátok 0,9 alebo nižších a podstatne sa zvyšuje u pacientov s hodnotami indexu nad 1,5, ktorí sú liečení liekom Tysabri dlhšie ako dva roky. U pacientov s negatívnym testom na protilátky proti JC vírusu odhad rizika vzniku PML ostáva nezmenený na úrovni 0,1 na 1 000 pacientov.

Podrobnejšie informácie o stratifikácii rizika, diagnostike a liečbe PML budú uvedené v aktualizovaných informáciách pre lekárov a v usmerneniach pre liečbu liekom Tysabri.

Zdravotnícki pracovníci majú dodržiavať tieto odporúčania:

- Pred začatím liečby liekom Tysabri majú byť pacienti a ich opatrovatelia informovaní o riziku vzniku PML. Pacienti majú byť poučení, aby vyhľadali lekársku pomoc, pokiaľ sa domnievajú, že ich ochorenie sa zhoršuje alebo ak si všimnú nejaké nové alebo nezvyčajné príznaky.

<sup>2</sup> Odhady rizika vzniku PML boli odvodené pomocou metódy očakávanej dĺžky života na základe spoločnej kohorty 21 696 pacientov, ktorí sa zúčastnili klinických štúdií STRATIFY-2, TOP, TYGRIS a STRATA. Ďalšia stratifikácia rizika vzniku PML podľa intervalu indexu protilátok proti JC vírusu u pacientov, ktorí v minulosti neužívali imunosupresíva, bola odvodená z kombinácie celkového ročného rizika a distribúcie indexu protilátok.

- Pred začatím liečby majú byť k dispozícii výsledky počiatočného MRI vyšetrenia (zvyčajne do troch mesiacov) ako referencia, pričom treba uskutočniť počiatočný test protilátok proti JC vírusu na podporu stratifikácie rizika PML.
- Počas liečby liekom Tysabri pacienti majú byť monitorovaní v pravidelných intervaloch na príznaky a symptómy novej neurologickej dysfunkcie a treba uskutočniť vyšetrenie MRI celého mozgu aspoň raz ročne počas trvania liečby.
- U pacientov s vyšším rizikom vzniku PML treba zvážiť častejšie vyšetrenia MRI (napr. každé 3 – 6 mesiacov) s použitím skráteného protokolu (napr. FLAIR, T2-vážené a DW zobrazovanie), pretože včasné zistenie PML u asymptomatických pacientov súvisí s lepšími výsledkami PML.
- PML sa má zvážiť pri diferenciálnej diagnostike každého pacienta, ktorý má neurologické príznaky a/alebo nové lézie v mozgu na základe zobrazenia pomocou MRI. Boli hlásené prípady asymptomatickej PML na základe MRI a pozitívneho DNA testu JC vírusu pri vyšetrení mozgovomiechového moku.
- Ak je podozrenie na PML, MRI protokol sa má rozšíriť tak, aby zahŕňal T1-vážené zobrazovanie so zvýšeným kontrastom a treba zvážiť vyšetrenie mozgovomiechového moku na prítomnosť DNA vírusu JC s použitím ultracitlivého vyšetrenia PCR.
- Vždy, keď je podozrenie na PML, liečba liekom Tysabri sa musí zastaviť, kým sa nevytlúči PML.
- Testovanie protilátok proti JC vírusu sa má u pacientov negatívnych na protilátky vykonávať každých šesť mesiacov. Po prekročení dvoch rokov liečby treba testovať každých šesť mesiacov aj pacientov, ktorí majú nízke hodnoty indexu a ktorí v minulosti neužívali imunosupresíva.
- Po dvoch rokoch liečby treba pacientov znova informovať o riziku vzniku PML súvisiacom s užívaním lieku Tysabri.
- Pacientov a ich opatrovateľov treba poučiť, aby boli naďalej obozretní, pokiaľ ide o riziko vzniku ML, a to do šiestich mesiacov po ukončení liečby liekom Tysabri.

---

## Ďalšie informácie o lieku

Liek Tysabri sa používa na liečbu dospelých s vysoko aktívnou mnohopočetnou sklerózou (SM), čo je ochorenie nervov, pri ktorom zápal ničí ochranný obal obklopujúci nervové bunky. Liek Tysabri sa používa pri druhu SM známom ako relaps-remitujúca SM, keď má pacient záchvaty (relapsy) medzi obdobiami bez príznakov (remisiami). Liek sa používa, keď choroba neodpovedá na liečbu beta-interferónom ani glatiramer acetátom (iné druhy liekov používané pri liečbe SM), alebo je závažná a rýchlo sa zhoršuje.

Účinná látka v lieku Tysabri, natalizumab, je monoklonálna protilátka (druh proteínu), ktorá je vytvorená tak, aby rozpoznala špecifickú časť proteínu nazývaného  $\alpha 4\beta 1$  integrín a naviazala sa na ňu. Tento proteín sa nachádza na povrchu väčšiny leukocytov (bielych krviniek v krvi, ktoré sa podieľajú na zápalovom procese). Naviazaním na integrín natalizumab zastavuje prúdenie leukocytov z krvi do mozgu, čím sa zmierni zápal a poškodenie nervov zapríčinené SM.

Liek Tysabri bol v Európskej únii povolený v júni 2006.

## Ďalšie informácie o postupe

Preskúmanie lieku Tysabri bolo iniciované 7. mája 2015 na žiadosť Európskej komisie podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004.

Preskúmanie najskôr uskutočnil Výbor pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC), výbor zodpovedný za hodnotenie otázok bezpečnosti liekov na humánne použitie, ktorý vydal súbor odporúčaní. Odporúčania výboru PRAC boli zaslané Výboru pre lieky na humánne použitie (CHMP) zodpovednému za otázky týkajúce sa liekov na humánne použitie, ktorý prijal záverečné stanovisko agentúry.

Stanovisko výboru CHMP bolo zaslané Európskej komisii, ktorá 25/04/2016 vydala záverečné právne záväzné rozhodnutie platné vo všetkých členských štátoch EÚ.

## Obráťte sa na našu tlačovú tajomníčku

---

Monika Benstetter

Tel.: +44 (0)20 3660 8427

E-mail: [press@ema.europa.eu](mailto:press@ema.europa.eu)