

25/04/2016
EMA/266665/2016

EMA potrjuje priporočila za zmanjševanje tveganja za možgansko okužbo PML pri uporabi zdravila Tysabri

Pri bolnikih s povečanim tveganjem je treba razmisliti o pogostejšem magnetnoresonančnem slikanju.

Dne 25. februarja 2016 je agencija EMA zaključila pregled znanega tveganja za progresivno multifokalno levkoencefalopatijo (PML) pri uporabi zdravila Tysabri (natalizumab) za spreminjanje poteka multiple skleroze in potrdila začetna priporočila¹, namenjena zmanjševanju tveganja.

PML je redka možganska okužba, ki jo povzroča virus Johna Cunninghama (JC). Ta virus je med prebivalstvom zelo pogost in običajno neškodljiv. Pri osebah z oslabeлим imunskim sistemom pa lahko vodi v PML. Najpogostejši simptomi PML so napredujoča šibkost, težave pri govoru in komuniciranju, spremembe vida in včasih spremembe razpoloženja ali vedenja. PML je zelo resna bolezen, ki lahko povzroči hudo invalidnost ali smrt.

Nedavne raziskave so pokazale, da lahko zgodnje odkritje in zdravljenje PML pri asimptomatski bolezni (tj. v začetnih stadijih, ko še ni simptomov) izboljšata bolnikovo prognozo. Asimptomatske primere PML se lahko odkrije z slikanjem z magnetno resonanco (MRS). Strokovnjaki za MRS in multiplo sklerozo se strinjajo, da lahko skrajšani protokoli MRS (ki omogočajo krajše postopke in tudi zmanjšujejo obremenitev slikanih bolnikov) omogočajo odkrivanje lezij PML. Pri vseh bolnikih, ki jemljejo zdravilo Tysabri, je treba vsaj enkrat letno opraviti MRS celotnih možganov, na osnovi novih podatkov pa je agencija EMA priporočila, da se pri bolnikih z večjim tveganjem MRS izvaja pogosteje (tj. vsakih 3 do 6 mesecev) s skrajšanimi protokoli. Če se ugotovijo lezije, ki kažejo na PML, je treba protokol MRS razširiti, tako da vključuje „T1-obteženo MRS z izboljšanim kontrastom“, in premisliti o ugotavljanju prisotnosti virusa JC v spinalni tekočini.

Novi podatki iz velikih kliničnih raziskav kažejo tudi, da je pri bolnikih, ki pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tysabri niso bili zdravljeni z imunosupresivi (zdravili, ki zmanjšujejo dejavnost imunskega sistema), raven protiteles proti virusu JC v krvi („protitelesni indeks“) povezana s stopnjo tveganja za PML. Ob upoštevanju novih podatkov se šteje, da so bolniki s povečanim tveganjem za razvoj PML, če:

- so bili njihovi testi za virus JC pozitivni,
- so se več kot 2 leti zdravili z zdravilom Tysabri, in

¹ [Priporočila odbora PRAC](#), izdana 11. februarja 2016

- so jemali imunosupresiv pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tysabri ali pa imunosupresivov niso jemali in imajo visok indeks protiteles proti virusu JC.

Pri teh bolnikih je treba zdravljenje z zdravilom Tysabri nadaljevati le, če so koristi večje od tveganj.

Če sum na PML obstaja v katerem koli trenutku, je treba zdravljenje z zdravilom Tysabri do izključitve PML prekiniti.

Priporočila agencije EMA temeljijo na začetnem pregledu, ki ga je opravil Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC). Priporočila odbora PRAC so bila poslana Odboru za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP), ki jih je potrdil in sprejel svoje končno mnenje. Mnenje odbora CHMP je bilo nato poslano Evropski komisiji, ki je izdala pravno zavezujočo odločbo, ki je veljavna v vsej EU.

Informacije za bolnike

- Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML, resna možganska okužba) je pri zdravlilu za spreminjanje poteka multiple skleroze Tysabri redko tveganje. Izdana so bila nova priporočila, ki lahko pomagajo pri zgodnjem odkrivanju PML in izboljšajo bolnikovo prognozo.
- Vaše tveganje za PML je odvisno od več dejavnikov, med drugim od tega, ali imate v krvi protitelesa proti virusu JC (znak, da ste bili izpostavljeni virusu, ki povzroča PML) in kolikšna je njihova raven, kako dolgo ste se zdravili z zdravilom Tysabri in ali ste se pred začetkom jemanja zdravila Tysabri zdravili z zdravili, ki zavirajo vaš imunski sistem. Ob upoštevanju teh dejavnikov vam bo zdravnik svetoval glede vašega tveganja za razvoj PML.
- Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tysabri in med njim bo vaš zdravnik opravil krvne teste za merjenje ravni protiteles za virus JC in MR slikanje za spremljanje vašega stanja. Vaš zdravnik bo tudi preveril, ali so prisotni znaki in simptomi, ki kažejo na PML. Če obstaja večje tveganje za PML, se lahko ti testi izvedejo pogosteje.
- Če bo zdravnik posumil na PML, vas bo prenehal zdraviti z zdravilom Tysabri, dokler ne bo PML izključen.
- Simptomi PML so lahko podobni simptomom napada multiple skleroze, in obsegajo napredujočo šibkost, težave pri govoru in komuniciranju, težave z vidom in včasih spremembo vedenja ali razpoloženja. Če menite, da se vaša bolezen slabša, ali če pri jemanju zdravila Tysabri ali do 6 mesecev po prenehanju jemanja, opazite nove ali nenavadne simptome, se čim prej pogovorite s svojim zdravnikom.
- Več informacij o tveganju za PML pri zdravlilu Tysabri je vključenih na opozorilni kartici, ki vam jo je dal vaš zdravnik. Pomembno je, da kartico natančno preberete. Kartico hranite in poskrbite, da vaš partner oz. negovalec pozna njeno vsebino.
- Če imate dodatna vprašanja ali pomisleke, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.

Informacije za zdravstvene delavce

Znani dejavniki tveganja za razvoj PML pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Tysabri, so prisotnost protiteles proti virusu JC, več kot dve leti trajajoče zdravljenje z zdravilom Tysabri in predhodna uporaba imunosupresivov. Zbrani podatki iz velikih kliničnih raziskav kažejo, da se pri bolnikih brez predhodne uporabe imunosupresivov raven odziva protiteles virusa JC (indeks) povezuje s tveganjem

za PML. Na osnovi teh podatkov so na voljo posodobljene ocene tveganja za PML² pri bolnikih, ki so pozitivni na protitelesa proti virusu JC, zdravljenih z zdravilom Tysabri, kot je prikazano v preglednici 1 spodaj:

Preglednica 1: Ocena tveganja za PML na 1 000 bolnikov, pri bolnikih, pozitivnih na protitelesa proti virusu JC*

Trajanje uporabe zdravila Tysabri	Brez predhodne uporabe imunosupresivov				Predhodna uporaba imunosupresivov
	Brez indeksne vrednosti	Indeks 0,9 ali manj	Indeks od 0,9 do 1,5	Indeks več kot 1,5	
1–12 mesecev	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13–24 mesecev	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
25–36 mesecev	2	0,2	0,8	3	4
37–48 mesecev	4	0,4	2	7	8
49–60 mesecev	5	0,5	2	8	8
61–72 mesecev	6	0,6	3	10	6

*iz Informacij za zdravnike in smernic za ravnanje z zdravilom Tysabri

Navedene posodobljene ocene tveganja kažejo, da je tveganje za razvoj PML majhno in manjše od pričakovanega, z vrednostmi protitelesnega indeksa 0,9 ali manj, in z bistvenimi povečanji pri bolnikih z indeksnimi vrednostmi nad 1,5, ki se z zdravilom Tysabri zdravijo več kot 2 leti. Pri bolnikih, pri katerih so bili testi za protitelesa proti virusu JC negativni, ostaja tveganje za PML nespremenjeno pri 0,1 od 1 000 bolnikov.

Več podatkov o stratifikaciji tveganja, diagnozi in zdravljenju PML bo vključenih v posodobljenih Informacijah za zdravnike in smernicah za ravnanje z zdravilom Tysabri.

Zdravstveni delavci naj sledijo naslednjim priporočilom:

- Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tysabri je treba bolnike in negovalce seznaniti s tveganjem za PML. Bolnike je treba poučiti, naj v primeru slabšanja bolezni, ali kadar opazijo nov ali nenavaden simptom, poiščejo medicinsko pomoč.
- Pred začetkom zdravljenja mora biti kot referenca na voljo izhodiščno MRS (običajno ne starejše od 3 mesecev), izvesti pa je treba tudi izhodiščni test protiteles proti virusu JC za podporo stratifikacije tveganja za PML.

² Ocene tveganja za PML so bile izdelane po metodi življenjske preglednice na osnovi kohorte 21 696 bolnikov, ki so sodelovali v kliničnih raziskavah STRATIFY-2, TOP, TYGRIS in STRATA. Nadaljnja stratifikacija tveganja za PML z intervalom indeksa protiteles proti virusu JC za bolnike brez predhodne uporabe imunosupresivov je bila izvedena z združitvijo celotnega letnega tveganja in razporeditve indeksa protiteles.

- Med zdravljenjem z zdravilom Tysabri je treba bolnike redno spremljati za pojavljanje znakov in simptomov nove nevrološke disfunkcije, v času zdravljenja pa je treba vsaj enkrat letno izvesti tudi MRS celotnih možganov.
- Pri bolnikih s povečanim tveganjem za PML je treba premisliti o pogostejšem MRS (npr. na 3 do 6 mesecev) z uporabo skrajšanega protokola (npr. FLAIR, T2-obteženo in DW-slikanje), saj je pri zgodnejšem odkritju PML pri asimptomatskih bolnikih prognoza PML boljša.
- PML je treba upoštevati v diferencialni diagnozi pri vsakem bolniku z nevrološkiimi simptomi oz. novimi možganskimi lezijami pri MRS. Poročali so o primerih asimptomatske PML, ugotovljene po MR-posnetkih in pozitivni DNK virusa JC v cerebrospinalni tekočini (CSF).
- Ob sumu na PML je treba protokol MRS razširiti, tako da vključuje s kontrastom izboljšano T1-obteženo slikanje in test CSF na prisotnost DNA virusa JC z uporabo visoko občutljive PCR.
- Če sum na PML obstaja v katerem koli trenutku, je treba zdravljenje z zdravilom Tysabri do izključitve PML prekiniti.
- Testiranje na protitelesa proti virusu JC je treba pri bolnikih, ki so na protitelesa negativni, izvesti vsakih 6 mesecev. Potem, ko dosežejo dveletno točko zdravljenja, je treba vsakih 6 mesecev testirati tudi bolnike, pri katerih so indeksne vrednosti nizke in ki imunosupresivov doslej niso uporabljali.
- Po dveh letih zdravljenja je treba bolnike ponovno poučiti o tveganju za razvoj PML pri zdravljenju z zdravilom Tysabri.
- Bolnikom in negovalcem je treba svetovati, da so na pojav znakov in simptomov PML pozorni še do 6 mesecev po prenehanju zdravljenja z zdravilom Tysabri.

Več o zdravilu

Zdravilo Tysabri je zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje odraslih z zelo aktivno multiplo sklerozo (MS), boleznijo živcev, pri kateri vnetje uniči zaščitno ovojnico, ki obdaja živčne celice. Zdravilo Tysabri se uporablja pri vrsti multiple skleroze, znani kot recidivno-remitentna multipla skleroza, pri kateri ima bolnik napade (recidive), ki jim sledijo obdobja brez simptomov (remisije). Uporablja se, kadar se bolezen ne odzove na zdravljenje z beta-interferonom in glatiramer acetatom (drugima vrstama zdravil za zdravljenje multiple skleroze), ali kadar je bolezen resna in se hitro poslabšuje.

Zdravilna učinkovina zdravila Tysabri, natalizumab, je monoklonsko protitelo (vrsta beljakovine), zasnovano za prepoznavo in vezavo na specifičen del beljakovine $\alpha 4 \beta 1$ -integrin. Ta se nahaja na površini večine levkocitov (belih krvnih celic v krvi, ki sodelujejo pri vnetju). Natalizumab z vezavo na integrin levkocitom prepreči prehod iz krvi v možgane in s tem zmanjša vnetje in okvaro živcev, ki jo povzroča multipla skleroza.

Zdravilo Tysabri je bilo v Evropski uniji odobreno junija 2006.

Več o postopku

Pregled zdravila Tysabri se je pričel 7. maja 2015 na zahtevo Evropske komisije v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004.

Pregled je najprej opravil Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC), ki je odgovoren za presojo varnostnih vprašanj o zdravilih za uporabo v humani medicini, in podal več priporočil. Priporočila odbora PRAC so bila poslana Odboru za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP), odgovornemu za vprašanja glede zdravil za uporabo v humani medicini, ki je sprejel končno mnenje agencije.

Mnenje odbora CHMP je bilo posredovano Evropski komisiji, ki je dne 25/04/2016 izdala končno pravno zavezujočo odločbo, ki velja za vse države članice EU.

Stopite v stik z našo tiskovno predstavnico

Monika Benstetter

Tel. +44 (0)20 3660 8427

E-naslov: press@ema.europa.eu