



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

25/04/2016
EMA/266665/2016

EMA bekräftar rekommendationer för att minska risken för hjärninfektionen PML med Tysabri

Mer frekventa MRT-undersökningar bör övervägas för patienter med högre risk

Den 25 februari 2016 avslutade EMA sin granskning av den kända risken för progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) med läkemedlet Tysabri (natalizumab) som används mot multipel skleros. EMA bekräftade de initiala rekommendationerna¹ som syftar till att minimera denna risk.

PML är en sällsynt hjärninfektion som orsakas av John Cunningham-virus (JCV). Viruset är mycket vanligt hos den generella populationen och är i normala fall ofarligt. Det kan dock leda till PML hos personer med nedsatt immunförsvar. De vanligaste symtomen på PML är tilltagande svaghet, tal- och kommunikationssvårigheter, synrubbingar och ibland humör- och beteendeförändringar. PML är en mycket allvarlig sjukdom som kan leda till svår funktionsnedsättning eller död.

Nyare studier tyder på att tidig upptäckt och behandling av PML, när sjukdomen fortfarande är asymtomatisk (i de tidigaste stadierna när den inte ger några symtom) kan förbättra utfallet. Asymtomatiska fall av PML kan upptäckas vid magnetresonanstomografi (MRT). Experter på MRT och multipel skleros anser att ett förenklat MRT-protokoll (med förkortad undersökningstid och enklare rutin för patienten) är tillräckligt för att upptäcka PML-lesioner. Alla patienter som tar Tysabri ska undersökas med fullständig MRT en gång per år, men grundat på nyare data rekommenderade EMA att patienter med högre risk att drabbas av PML bör undersökas oftare (t.ex. var 3:e till 6:e månad) med det förenklade protokollet. Om man upptäcker lesioner som tyder på PML bör MRT-protokollet utökas och omfatta kontrastförstärkt T1-viktad MRT. Dessutom bör man överväga att undersöka förekomst av JC-virus i ryggmärghsvätskan.

Nya data från omfattande kliniska studier tyder också på att mängden antikroppar mot JC-virus (s.k. antikropsindex) hos patienter som före Tysabri-behandlingen inte behandlats med immunsuppressiva medel (läkemedel som sätter ned immunsystemets aktivitet) är kopplat till risken för PML. Grundat på dessa nya kunskaper bedöms patienter löpa högre risk för PML om de

- har testats positivt för JC-virus, och
- har behandlats med Tysabri i mer än 2 år, och

¹ [PRAC:s rekommendationer](#) som avgavs den 11 februari 2016



- antingen har använt ett immunsuppressivt medel före Tysabri, eller inte har använt immunsuppressivt medel och har ett högt JCV-antikroppsindex.

Hos dessa patienter ska behandlingen med Tysabri endast fortsätta om nyttan överväger risken.

Om PML misstänks vid något tillfälle måste behandlingen med Tysabri sättas ut tills PML har kunnat uteslutas.

EMA:s rekommendationer baseras på den initiala granskningen som utfördes av kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC). PRAC:s rekommendationer översändes till kommittén för humanläkemedel (CHMP), som bekräftade dem och antog ett slutligt yttrande. CHMP:s yttrande vidarebefordrades till Europeiska kommissionen, som utfärdade ett rättsligt bindande beslut som gäller i hela EU.

Information till patienter

- Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML, en allvarlig infektion i hjärnan) är en ovanlig risk vid användning av Tysabri för behandling av multipel skleros. Nya rekommendationer har utfärdats som kan bidra till tidig upptäckt av PML och förbättra utfallet för patienterna.
- Risken för PML beror på flera faktorer, t.ex. om du har antikroppar mot JC-virus i blodet (ett tecken på att du varit utsatt för det virus som orsakar PML) och hur mycket antikroppar du i så fall har, hur länge du behandlats med Tysabri, samt om du fått något annat läkemedel som hämmar immunsystemet innan du började med Tysabri. Efter att ha övervägt dessa faktorer kan din läkare informera dig om hur stor risken är för att du ska få PML.
- Innan du börjar med Tysabri och regelbundet under behandlingstiden tar din läkare blodprover för att mäta mängden antikroppar mot JC-virus. Man undersöker dig även med magnetkamera. Läkaren kontrollerar också om du har några tecken eller symtom som tyder på PML. Om du bedöms ha en högre risk för PML kan undersökningarna göras oftare.
- Vid misstanke om PML avbryter läkaren behandlingen med Tysabri tills PML kan uteslutas.
- Symtomen på PML kan likna de vid ett multipel skleros-skov och kan vara tilltagande svaghet, tal- och kommunikationssvårigheter, synproblem och ibland förändrat humör eller beteende. Om du tycker att din sjukdom försämras eller om du får några nya eller ovanliga symtom när du tar Tysabri och i upp till 6 månader efter att behandlingen upphört ska du tala med din läkare så snart som möjligt.
- Mer information om risken för PML vid behandling med Tysabri finns i det patientkort som du fått av läkaren. Det är viktigt att du läser kortet noga. Ha det alltid med dig och se till att din partner eller vårdare känner till innehållet.
- Om du har några frågor eller funderingar, tala med läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal.

Information till sjukvårdspersonal

Kända riskfaktorer för utveckling av PML hos patienter som behandlas med Tysabri är förekomst av JCV-antikroppar, behandling med Tysabri i över två år, samt tidigare behandling med immunsuppressiva medel. Sammanslagna data från stora kliniska studier tyder på att mängden antikroppar mot JC-virus (antikroppsindex) hos patienter som inte tidigare behandlats med immunsuppressiva medel är kopplad till risken för PML. Baserat på dessa data redovisas i tabell 1

nedan uppdaterade riskberäkningar för PML² hos patienter som har JCV-antikroppar och som behandlas med Tysabri:

Tabell 1 Beräknad PML-risk per 1 000 patienter hos patienter med JCV-antikroppar*

Tysabri använt under	Ej tidigare behandling med immunsuppressiva				Tidigare behandling med immunsuppressiva
	Inget indexvärde	Index 0,9 eller lägre	Index 0,9 till och med 1,5	Index över 1,5	
1–12 månader	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13–24 månader	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
25–36 månader	2	0,2	0,8	3	4
37–48 månader	4	0,4	2	7	8
49–60 månader	5	0,5	2	8	8
61–72 månader	6	0,6	3	10	6

*från läkarinformation och behandlingsriktlinjer för Tysabri

De uppdaterade riskberäkningarna ovan visar att risken för PML är liten och lägre än man tidigare beräknat vid antikroppsindex 0,9 eller lägre. Risken ökar betydligt hos patienter med indexvärden över 1,5 som har behandlats med Tysabri under längre tid än 2 år. Hos patienter som testats negativa för JCV-antikroppar är PML-risken oförändrat 0,1 per 1 000 patienter.

Mer detaljerade uppgifter om riskfördelning, diagnos och behandling av PML kommer att ingå i den uppdaterade läkarinformationen och behandlingsriktlinjerna för Tysabri.

Hälso- och sjukvårdspersonal ska följa dessa rekommendationer:

- Innan behandlingen med Tysabri inleds ska patient och vårdare informeras om risken för PML. Patienterna ska instrueras att söka vård om de tycker att sjukdomen förvärras eller om de får några nya eller ovanliga symtom.
- Innan behandlingen inleds ska en MRT göras vid baslinjen (vanligen inom 3 månader) för referens, och ett test av JCV-antikroppar vid baslinjen ska göras för att underlätta fördelningen av PML-risken.
- Under behandling med Tysabri ska patienterna kontrolleras med jämna intervall avseende tecken och symtom på neurologisk dysfunktion. En fullständig MRT av hjärnan ska utföras minst en gång per år under hela behandlingstiden.

² Den beräknade risken för PML erhöles med användning av livslängdstabeller som bygger på de sammanslagna resultaten för 21 696 patienter som deltog i de kliniska studierna STRATIFY-2, TOP, TYGRIS och STRATA. Vidare stratifiering av PML-risken efter JCV-antikroppsindex inom olika intervall för patienter som inte tidigare fått immunsuppressiva medel härleddes från en kombination av total årlig risk och fördelning av antikroppsindex.

- För patienter med större risk för PML ska tätare MRT-undersökningar (t.ex. var 3–6 månad) med ett förkortat protokoll (t.ex. FLAIR, T2-viktat och DW-avbildning) övervägas, eftersom tidigare upptäckt av PML hos asymtomatiska patienter leder till bättre sjukdomsutfall.
- PML ska övervägas som differentialdiagnos för patienter med neurologiska symtom och/eller nya hjärnlesioner på MRT. Fall av asymtomatisk PML som upptäcks vid MRT och positivt svar vid test av DNA från JC-virus i ryggmärgsvätska har rapporterats.
- Om PML misstänkts ska MRT-protokollet utökas och omfatta kontrastförstärkt T1-viktad avbildning. Dessutom ska man överväga att testa för DNA från JC-virus i ryggmärgsvätska med ultrakänslig PCR-testning.
- Om PML misstänks vid något tillfälle måste behandlingen med Tysabri sättas ut tills PML har kunnat uteslutas.
- Kontroll av antikroppar mot JC-virus ska göras var 6:e månad hos patienter som är antikroppsnegativa. Patienter med låga indexvärden som inte tidigare har använt immunsuppressiva medel ska också testas var 6:e månad när de har behandlats i 2 år.
- Efter 2 års behandling ska patienterna återigen informeras om risken för PML med Tysabri.
- Patienter och vårdare ska informeras om att fortsätta vara uppmärksamma på risken för PML i upp till 6 månader efter avslutad behandling med Tysabri.

Mer om läkemedlet

Tysabri är ett läkemedel som används för att behandla vuxna med högaktiv multipel skleros (MS), en sjukdom i nerverna som innebär att en inflammation förstör den skyddande nervskidan runt nervcellerna. Tysabri används för den typ av MS som kallas skovvis förloppande MS, dvs. då patienten får attacker (skov) av sjukdomen och dessemellan har symtomfria perioder (remissioner). Det används när sjukdomen inte har svarat på behandling med beta-interferon eller glatirameracetat (andra typer av läkemedel som används för behandling av MS) eller när sjukdomen är svårartad och förvärras snabbt.

Den aktiva substansen i Tysabri, natalizumab, är en monoklonal antikropp (en typ av protein) som har som uppgift att upptäcka och attackera en specifik del av ett protein kallat "α4β1 integrin". Detta protein finns på ytan av de flesta leukocyter (de vita blodkroppar som medverkar i inflammationsprocessen). Genom att attackera integrinet stoppar natalizumab leukocyterna från att gå över från blodet till hjärnan och minskar därmed inflammationen och nervskadan orsakad av MS.

Tysabri godkändes i EU i juni 2006.

Mer om förfarandet

Översynen av Tysabri inleddes den 7 maj 2015 på begäran av Europeiska kommissionen, enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004.

Granskningen genomfördes först av kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC), den kommitté som ansvarar för bedömning av säkerhetsfrågor för humanläkemedel, vilken lämnade en rad rekommendationer. PRAC:s rekommendationer skickades till

kommittén för humanläkemedel (CHMP), som ansvarar för frågor rörande humanläkemedel, vilken antog myndighetens slutliga yttrande.

CHMP:s yttrande vidarebefordrades till Europeiska kommissionen, som utfärdade ett rättsligt bindande slutligt beslut den 25/04/2016 som gäller i alla medlemsstater i EU.

Kontakta vår pressekreterare

Monika Benstetter

Tfn: +44 (0)20 3660 8427

E-post: press@ema.europa.eu