



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

25/04/2016  
EMA/266665/2016

## Tysabri: EMA apstiprina ieteikumus smadzeņu infekcijas PML riska mazināšanai

Pacientiem ar palielinātu risku jāapsver biežāki magnētiskās rezonanses izmeklējumi (MRI)

2016. gada 25. februārī EMA pabeidza progresējošās multifokālās leikoencefalopātijas (PML) zināmā riska izvērtēšanu, ārstējot pacientus ar multiplās sklerozes zālēm *Tysabri* (natalizumabs), un apstiprināja sākotnējos ieteikumus<sup>1</sup>, kuru mērķis ir līdz minimumam mazināt risku.

PML ir reti sastopama smadzeņu infekcija, ko izraisa Džona Kuningama (*JC* — *John Cunningham*) vīruss. Šis vīruss ir bieži sastopams un inficē daudzus cilvēkus, taču parasti neizraisa vērā ņemamu saslimšanu, tomēr cilvēkiem ar novājinātu imūnsistēmu tas var izraisīt PML. Visbiežāk konstatētie PML simptomi ir progresējošs vājums, runas un komunikācijas grūtības, redzes izmaiņas un dažkārt garastāvokļa vai uzvedības izmaiņas. PML ir ļoti nopietns stāvoklis, kas var izraisīt smagu invaliditāti vai nāvi.

Nesen veiktie pētījumi liecina, ka agrīna PML diagnosticēšana un ārstēšana, kad slimība vēl ir asimptomātiska (joprojām sākotnējā stadijā bez simptomiem), var uzlabot pacientu ārstēšanas procesa rezultātus. PML asimptomātiskos gadījumus diagnosticē ar MRI, un eksperti, kas specializējušies MRI un multiplās sklerozes jomā, piekrīt, ka, veicot vienkāršotus MRI protokolus (īsākas procedūras un mazāks slogs pacientiem, kam veic skenēšanu), var identificēt PML izraisītus bojājumus. Visiem pacientiem, kuri lieto *Tysabri*, jāveic pilna smadzeņu MRI skenēšana vismaz reizi gadā, taču, pamatojoties uz jaunākajiem datiem, EMA iesaka pacientiem ar palielinātu PML risku veikt MRI biežāk (piemēram, ik pēc 3 līdz 6 mēnešiem), apsverot vienkāršoto protokolu izmantošanu. Ja tiek konstatēti bojājumi, kas norāda uz PML, jāpaplašina MRI protokols, iekļaujot „T1-izsvērtās skenēšanas secības MRI izmeklēšanai ar kontrastu”, un jāapsver iespēja veikt mugurkaula šķidruma testu *JC* vīrusa noteikšanai.

Apjomīgu klīnisko pētījumu jaunākie dati liecina, ka pacientiem, kuri iepriekš nav saņēmuši imūnsupresantus (zāles, kas samazina imūnsistēmas aktivitāti) pirms ārstēšanas ar *Tysabri*, *JC* vīrusa antivielu līmenis („antivielu indekss”) asinīs ir saistīts ar PML attīstības risku. Ņemot vērā jaunākos datus, pacientiem tiek noteikts palielināts PML rašanās risks, ja:

- viņiem ir pozitīvi *JC* vīrusa analīžu rezultāti;
- viņi ārstēšanā saņēmuši *Tysabri* ilgāk nekā 2 gadus un

<sup>1</sup> [PRAC ieteikumi](#) sniegti 2016. gada 11. februārī.



- viņi lietojuši imūnsupresantus pirms ārstēšanas ar *Tysabri*, vai tos nav lietojuši, bet ir palielināts *JC* vīrusa antivielu indekss.

Šiem pacientiem ārstēšanu ar *Tysabri* drīkst turpināt tikai tad, ja ieguvumi atsver riskus.

Ja ir aizdomas par PML, ārstēšana ar *Tysabri* jāpārtrauc, līdz tiek izslēgta PML iespējamība.

EMA ieteikumu pamatā ir Farmakovigilances riska novērtējuma komitejas (*PRAC*) sākotnējā riska novērtējuma pārskatīšana. *PRAC* sagatavotie ieteikumi tika pārsūtīti Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejai (*CHMP*), kas tos apstiprināja un pieņēma gala lēmumu. Pēc tam *CHMP* atzinumu nosūtīja Eiropas Komisijai, kas izdeva visā Eiropas Savienībā juridiski saistošu lēmumu.

### Informācija pacientiem

- Ir zināms, ka progresējoša multifokālā leikoencefalopātija (PML, nopietna smadzeņu infekcija) ir retāk sastopams risks, lietojot *Tysabri* multiplās sklerozes ārstēšanai. Tāpēc tika sniegti jauni ieteikumi, kas var palīdzēt agrīni diagnosticēt PML un uzlabot pacientu ārstēšanas procesa rezultātus.
- Iespējamība saslimt ar PML ir atkarīga no vairākiem faktoriem, piemēram, vai Jums asinīs ir antivielas pret *JC* vīrusu (pazīme, ka esat bijis pakļauts PML izraisoša vīrusa iedarbībai) un kāds ir to līmenis, cik ilgi esat ārstējies ar *Tysabri* un vai saņēmāt ārstēšanā zāles, kas nomāc imūnsistēmu pirms ārstēšanas uzsākšanas ar *Tysabri*. Ņemot vērā šos faktorus, ārsts varēs noteikt Jūsu iespējamību saslimt ar PML.
- Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar *Tysabri* un regulāri ārstēšanas laikā ārsts veiks asins analīzes, lai noteiktu *JC* vīrusa antivielu līmeni, un MRI Jūsu veselības stāvokļa uzraudzīšanai. Ārsts arī pārbaudīs, vai Jums ir pazīmes un simptomi, kas liecina par PML. Ja ārsts uzskata, ka Jums ir palielināts PML saslimšanas risks, testus var veikt biežāk.
- Ja ir aizdomas par PML, ārsts pārtrauks ārstēšanu ar *Tysabri*, līdz netiks izslēgta PML saslimšanas iespējamība.
- PML simptomi var būt līdzīgi multiplās sklerozes saasināšanās simptomiem, un tie ir progresējošs vājums, runas un komunikācijas grūtības, redzes problēmas un dažkārt garastāvokļa vai uzvedības izmaiņas. Ja Jūs uzskatāt, ka slimība pasliktinās vai, ja novērojat jebkādu jaunu vai neparastu simptomu *Tysabri* lietošanas laikā un 6 mēnešus pēc *Tysabri* lietošanas pārtraukšanas, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.
- Plašāka informācija par PML risku ar *Tysabri* iekļauta Jūsu ārsta izsniegtajā pacienta brīdinājuma kartītē. Ir svarīgi, lai Jūs uzmanīgi izlasītu šo kartīti. Saglabājiet šo pacienta brīdinājuma kartīti un parādiet to Jūsu partnerim vai aprūpētājam.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi vai bažas, vaicājiet ārstam, medmāsai vai farmaceitam.

### Informācija veselības aprūpes speciālistiem

Zināmie PML rašanās riska faktori pacientiem, kuri tika ārstēti ar *Tysabri*, ir *JC* vīrusa antivielas klātbūtne asinīs, vairāk nekā 2 gadu ilga ārstēšanās ar *Tysabri* un iepriekšēja imūnsupresantu lietošana. Apjomīgu klīnisko pētījumu apkopotie dati liecina, ka pacientiem, kuri iepriekš nav saņēmuši imūnsupresantus, *anti-JC* vīrusa antivielu reakcijas (indeksa) līmenis ir saistīts ar PML attīstības risku.

Pamatojoties uz šiem datiem, 1. tabulā norādītas atjaunotās PML<sup>2</sup> riska aplēses ar *Tysabri* ārstētiem pacientiem ar pozitīvu reakciju uz *JC* vīrusa antivielām.

**1. tabula. PML riska aplēses uz 1000 pacientiem ar pozitīvu reakciju uz *anti-JC* vīrusa antivielām\***

<i>Tysabri</i> lietošanas ilgums	Bez iepriekšējas imūnsupresantu lietošanas				Iepriekšēja imūnsupresantu lietošana
	Nav indeksa vērtības	Indekss 0,9 vai mazāks	Indekss 0,9-1,5	Indekss lielāks par 1,5	
1-12 mēneši	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13-24 mēneši	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
25-36 mēneši	2	0,2	0,8	3	4
37-48 mēneši	4	0,4	2	7	8
49-60 mēneši	5	0,5	2	8	8
61-72 mēneši	6	0,6	3	10	6

\*dati iegūti no izdevuma „Ārstam paredzētā informācija un lietošanas norādījumi par *Tysabri*”.

Iepriekš norādītās atjauninātās riska aplēses liecina, ka iespējamība saslimt ar PML ir maza un ir zemāka par iepriekš aplēsto, t. i., pie 0,9 vai zemākām antivielu indeksa vērtībām, un būtiski palielinās pacientiem ar indeksa vērtību virs 1,5, kas iepriekš ārstēti ar *Tysabri* ilgāk nekā 2 gadus. Pacientiem ar negatīvu reakciju pret *JC* vīrusa antivielām PML riska aplēse paliek nemainīga — 0,1 uz 1000 pacientiem.

Sīkāka informācija par PML riska stratifikāciju, diagnosticēšanu un ārstēšanu tiks iekļauta atjauninātajā izdevumā „Ārstam paredzētā informācija un lietošanas norādījumi par *Tysabri*”.

Veselības aprūpes speciālistiem jāņem vērā šādi ieteikumi:

- pirms ārstēšanas uzsākšanas ar *Tysabri* pacienti un veselības aprūpes sniedzēji jābrīdina par iespējamo PML risku. Pacienti jāinformē, ka, parādoties jauniem vai neparastiem simptomiem vai, ja viņiem šķiet, ka slimība pasliktinās, jāmeklē medicīniska palīdzība;
- pirms ārstēšanas uzsākšanas jābūt pieejamiem nesenu (parasti pēdējo 3 mēnešu laikā) veiktiem MRI rezultātiem, un PML riska stratifikācijas pamatojumam jāveic sākumstāvokļa *anti-JC* vīrusa antivielu tests.
- *Tysabri* terapijas laikā nepieciešams veikt pacientu regulāru novērošanu jebkādu jaunu neiroloģiska rakstura simptomu vai pazīmju konstatēšanai un vismaz reizi gadā jāveic pilns smadzeņu MRI izmeklējums.

<sup>2</sup> PML riska aplēses tika iegūtas, izmantojot mūža ilguma aprēķināšanas tabulas metodi, ņemot vērā 21 696 pacientu grupu, kas piedalījās *STRATIFY-2*, *TOP*, *TYGRIS* un *STRATA* klīniskajos pētījumos. Tālāks PML riska sadalījums pēc *anti-JC* vīrusa antivielu indeksa intervāla pacientiem, kuri iepriekš nav lietojuši imūnsupresantus, tika iegūts, apvienojot kopējo ikgadējo risku ar antivielu indeksa sadalījumu.

- Pacientiem ar palielinātu PML risku jāapsver biežāki magnētiskās rezonanses izmeklējumi (piemēram, ik pēc 3-6 mēnešiem), izmantojot saīsinātu protokolu (piemēram, *FLAIR*, T2 svērtā un difūzijas svērtā attēlveidošana), jo agrīna PML diagnosticēšana asimptomātiskiem pacientiem ir saistīta ar PML ārstēšanas rezultātu uzlabošanu.
- Jebkuram pacientam ar neiroloģiskiem simptomiem un/vai jauniem smadzeņu bojājumiem pēc MRI jāapsver PML iespējamība, veicot diferenciāldiagnozi. Laiku pa laikam ziņots par asimptomātisku PML, pamatojoties uz MRI un pozitīvu *JC* vīrusa DNS.
- Ja ir aizdomas par PML, nepieciešams paplašināt MRI protokolu, iekļaujot T1-izsvērtās skenēšanas secības MRI izmeklēšanai ar kontrastu, cerebrospinālā šķiduma (*CSF*) izmeklēšanu, lai konstatētu *JC* vīrusa DNS, izmantojot ļoti jutīgo *PCR* testu.
- Ja ir aizdomas par PML, ārstēšana ar *Tysabri* jāpārtrauc, līdz tiek izslēgta PML iespējamība.
- Antivielu negatīviem pacientiem ik pēc 6 mēnešiem jāveic *anti-JC* vīrusa antivielu tests. Pacientiem pēc 2 gadu ilgas ārstēšanas, kuriem ir zemas indeksa vērtības un kuri nav iepriekš lietojuši imūnsupresantus, tests jāatkārto ik pēc 6 mēnešiem.
- Pēc 2 gadus ilgas ārstēšanas pacienti jāinformē atkārtoti par *Tysabri* lietošanas riskiem saistībā ar PML.
- Pacientiem un veselības aprūpes sniedzējiem jā saglabā piesardzība saistībā ar PML risku vēl 6 mēnešus pēc ārstēšanas ar *Tysabri* pārtraukšanas.

---

## Papildu informācija par zālēm

*Tysabri* ir zāles, ko lieto, lai ārstētu pieaugušos, kuriem ir ļoti aktīva multiplā skleroze (MS) — nervu slimība, kuras gadījumā iekaisums iznīcina nervu šūnas apņemšo aizsargapvalku. *Tysabri* lieto tāda MS paveida ārstēšanai, ko dēvē par recidivējoši remitējošu, kad pacientam ir slimības saasinājumi (recidīvi), kam seko periodi bez slimības simptomiem (remisijas). Šīs zāles lieto, kad slimība nav reaģējusi uz beta-interferonu vai glatiramera acetātu (cita veida zālēm, ko lieto MS ārstēšanai) vai ir smaga un strauji pasliktinās.

*Tysabri* aktīvā viela natalizumabs ir monoklonālā anti viela (proteīna veids), kas ir izveidota, lai tā atpazītu un piesaistītos specifiskai proteīna struktūrai, ko dēvē par  $\alpha 4\beta 1$  integrīnu. Šis proteīns atrodas uz vairākuma leukocītu (iekaisuma procesā iesaistīto balto asinsķermenīšu) virsmas. Piesaistoties pie integrīna, natalizumabs aptur leukocītu iekļūšanu smadzenēs no asinīm, tādējādi samazinot MS izraisīto iekaisumu un nervu bojājumus.

*Tysabri* tika reģistrētas Eiropas Savienībā 2006. gada jūnijā.

## Vairāk par procedūru

*Tysabri* pārskatīšanu sāka 2015. gada 7. maijā pēc Eiropas Komisijas lūguma saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu.

Vispirms vērtēšanu veica Farmakovigilances riska novērtēšanas komiteja (*PRAC*), kas ir par cilvēkiem paredzēto zāļu drošuma jautājumu izvērtēšanu atbildīga komiteja, kura sagatavoja ieteikumu kopu. Pēc tam *PRAC* sagatavotie ieteikumi tika pārsūtīti Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejai (*CHMP*), kas ir atbildīga par cilvēku lietošanai paredzēto zāļu jautājumiem, Aģentūras gala lēmuma pieņemšanai.

CHMP atzinumu nosūtīja Eiropas Komisijai, kura 25/04/2016 izdeva visās Eiropas Savienības dalībvalstīs juridiski saistošu gala lēmumu.

### **Mūsu preses sekretāra kontaktinformācija**

---

*Monika Benstetter*

Tālr.: +44 (0)20 3660 8427

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