



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

25/04/2016
EMA/266665/2016

Euroopa Raviamet kinnitab Tysabriga kaasneva teatud ajuinfektsiooni (progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia) riski vähendamise soovitused

Suurema riskiga patsientidel tuleb teha MRT-uuringuid sagedamini

Euroopa Raviamet (EMA) lõpetas 25. veebruaril 2016 hulgiskleroosi ravimi Tysabri (natalisumaab) teadaoleva progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) riski andmete läbivaatamise ja kinnitas esialgsed riski vähendamise soovitused¹.

PML on haruldane ajuinfektsioon, mida põhjustab John Cunninghami (JC) viirus. Viirus on üldrahvastikus väga tavaline ja tavaliselt kahjutu, kuid võib põhjustada PML-i nõrgenenud immuunsüsteemiga isikutel. PML-i sagedaimad sümptomid on progresseeruv nõrkus, kõne- ja suhtlemishäired, nägemishäired ning mõnikord meeleolu või käitumise muutused. PML on väga raske seisund, mis võib põhjustada rasket puuet või surma.

Hiljutiste uuringute andmeil võib PML-i varane tuvastamine ja ravi haiguse varajastes sümptomiteta staadiumides patsientide prognoosi parandada. PML-i sümptomiteta juhte saab tuvastada MRT-uuringuga ning MRT- ja hulgiskleroosi spetsialistid nõustuvad, et PML-i koldeid saab tuvastada lihtsustatud MRT-protokolle kasutades (lühemad protseduurid, vähem koormust uuritavatele patsientidele). Kõigile Tysabrit kasutavatele patsientidele tuleb vähemalt üks kord aastas teha MRT-uuring, kuid uute andmete alusel soovib EMA PML-i suurema riskiga patsientidele teha MRT-uuringuid sagedamini (nt iga 3–6 kuu järel), võimaluse korral lihtsustatud uuringuprotokollide järgi. Kui leitakse PML-le viitav kolle, tuleb MRT-protokoll laiendada, lisades uuringusse kontrastainega T1-kaalutud MRT-uuringu ja võimaluse korral kontrollida, kas seljaajuvedelikus esineb JC-viirust.

Suurte kliiniliste uuringute uued andmed viitavad ka, et patsientidel, keda enne Tysabri-ravi algust ei ole ravitud immunosupressantidega, on JC-viiruse vastaste antikehade sisaldus veres (antikehaindeks) seotud PML-riskiga. Nende uute andmete järgi peetakse PML-i tekkeriski suuremaks patsientidel, kes

- on JC-viiruse suhtes positiivsed,
- on saanud Tysabri-ravi üle 2 aasta ja
- on enne Tysabri-ravi algust kasutanud immunosupressante või kes ei ole kasutanud immunosupressante ja kelle JC-viiruse vastaste antikehade indeks on suur.

Nendel patsientidel tohib Tysabri-ravi jätkata üksnes siis, kui kasulikkus ületab riske.

¹ [Ravimiohutuse riskihindamiskomitee soovitused](#), 11. veebruar 2016



Kui millal tahes tekib PML-i kahtlus, tuleb Tysabri-ravi katkestada, kuni PML on välistatud.

EMA soovitusel põhinevad ravimiohutuse riskihindamiskomitee esialgsel hinnangul.

Riskihindamiskomitee soovitusel saadeti seejärel inimravimite komiteele, kes kinnitas need ja võttis vastu lõpliku arvamuse. Inimravimite komitee arvamus edastati Euroopa Komisjonile ja komisjon tegi kogu Euroopa Liidus kehtiva lõpliku otsuse.

Teave patsientidele

- Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML, raske ajuinfektsioon) on hulgiskleroosi ravimiga Tysabri kaasnev teadaolev aeg-ajalt esinev risk. Välja on antud uued soovitusel, mis aitavad PML-i varakult tuvastada ja parandada patsientide prognoosi.
- PML-risk sõltub mitmest tegurist, näiteks JC-viiruse vastaste antikehade olemasolust veres (mis viitab kokkupuutele PML-i põhjustava viirusega) ja nende sisaldusest, Tysabri-ravi kestusest ja sellest, kas patsienti on enne Tysabri-ravi alustamist ravitud immunosupressantidega (immuunsüsteemi pärssivate ravimitega). Neid neid tegureid arvestades selgitab teie arst teile PML-i tekkeriski.
- Enne Tysabri-ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal teeb arst teile JC-viiruse vastaste antikehade taseme määramiseks vereanalüüse ja teie seisundi jälgimiseks MRT-uuringuid. Teie arst kontrollib ka PML-ile viitavaid nähte ja sümptomeid. Kui teil on suurem PML-risk, võidakse neid uuringuid teha sagedamini.
- Kui teil kahtlustatakse PML-i, katkestab teie arst Tysabri-ravi, kuni PML on välistatud.
- PML-i sümptomid võivad sarnaneda hulgiskleroosi ägenemise sümptomitega, näiteks progresseeruv nõrkus, kõne- ja suhtlemishäired, nägemishäired ning mõnikord meeleolu või käitumise muutused. Kui kahtlustate, et haigus on ägenenud, või märkate uusi või ebatavalisi sümptomeid Tysabri kasutamise ajal ja 6 kuu jooksul pärast Tysabri-ravi lõpetamist, pöörduge otsekohe oma arsti poole.
- Tysabriga kaasneva PML-i riski lisateave on patsiendikaardil, mille annab teile arst. Lugege kaarti hoolikalt. Kandke kaarti endaga kaasas ja selgitage selle sisu perekonnaliikmetele või hooldajale.
- Kui teil on küsimusi või probleeme, rääkige oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

Teave tervishoiutöötajatele

Tysabriga ravitavate patsientide PML-i tekkimise teadaolevad riskitegurid on JC-viiruse vastaste antikehade olemasolu, Tysabri-ravi kestus üle kahe aasta ja varasem immunosupressantide kasutamine. Suurte kliiniliste uuringute koondandmete järgi on patsientidel, kes ei ole varem kasutanud immunosupressante, JC-viiruse vastaste antikehade reaktsioon (antikehaindeks) seotud PML-riskiga. Nende andmete alusel on alljärgnevas tabelis 1 esitatud PML-riski² uuendatud hinnangud JC-viiruse vastaste antikehade suhtes positiivsetel Tysabriga ravitavatel patsientidel:

² PML-riski hinnangud arvutati elutabeli meetodil, mis põhines kliinilistes uuringutes STRATIFY-2, TOP, TYGRIS ja STRATA osalenud 21 696 patsiendi koondandmetel. PML-riski stratifitseeriti edasi JC-vastaste antikehade indeksi intervalli järgi patsientidel, kes ei olnud varem kasutanud immunosupressante, kombineerides üldist aastariski antikehaindeksi jaotusega.

Tabel 1. Hinnanguline PML-risk JC-viiruse vastaste antikehade suhtes positiivsel 1000 patsiendil*

Tysabri kasutamise kestus	Ei ole varem kasutanud immunosupressante				On varem kasutanud immunosupressante
	Indeksi väärtus puudub	Indeks kuni 0,9	Indeks 0,9...1,5	Indeks üle 1,5	
1–12 kuud	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13–24 kuud	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
25–36 kuud	2	0,2	0,8	3	4
37–48 kuud	4	0,4	2	7	8
49–60 kuud	5	0,5	2	8	8
61–72 kuud	6	0,6	3	10	6

* Tysabri ravimiteabe jaotisest „Teave arstile” ja ravisuunistest

Need uuendatud riskihinnangud tõendavad, et PML-i tekkerisk on antikehaindeksiga kuni 0,9 patsientidel väike ja varem hinnatust väiksem. Risk on oluliselt suurem indeksiga üle 1,5 patsientidel, keda on Tysabriga ravitud üle 2 aasta. JC-viiruse vastaste antikehade suhtes negatiivsetel patsientidel on hinnanguline PML-risk muutumatu, 0,1 juhtu 1000 patsiendi kohta.

Riski stratifitseerimise, PML-i diagnostika ja ravi lisateave lisatakse Tysabri ravimiteabe jaotisesse „Teave arstile” ja ravisuunistesse.

Tervishoiutöötajad peavad järgima järgmisi soovitusi.

- Enne Tysabri-ravi algust tuleb selgitada patsientidele ja nende hooldajatele PML-riski. Patsientidele tuleb selgitada, et nad peavad pöörduma arsti poole, kui nad arvavad, et nende haigus süveneb või nad märkavad uusi või ebatavalisi sümptomeid.
- Enne ravi alustamist tuleb teha esialgne MRT-uuring (tavaliselt 3 kuu jooksul) ja esialgne JC-viiruse vastaste antikehade uuring, et toetada PML-riski stratifitseerimist.
- Tysabri-ravi ajal tuleb patsiente regulaarsete ajavahemike tagant jälgida uute neuroloogiliste häirete nähtude ja sümptomite suhtes ning ravi ajal teha vähemalt üks kord aastas peajuu MRT-uuring.
- Suurema PML-riskiga patsientidel tuleb võimaluse korral teha MRT-uuringuid sagedamini (nt iga 3–6 kuu tagant) ja lühendatud protokollil alusel (nt FLAIR, T2-kaalutud ja DW-MRT), sest PML-i varane diagnoosimine sümptomiteta patsientidel on seotud PML-i parema prognoosiga.
- PML on diferentsiaaldiagnostiliselt oluline igal patsiendil, kellel esinevad neuroloogilised sümptomid ja/või uued ajukolded MRT-uuringul. Teatatud on sümptomiteta PML-juhtudest, mis diagnoositi MRT-uuringu ja seljaajuvedelikus leidunud JC-viiruse DNA järgi.
- PML-kahtluse korral tuleb MRT-protokollil laiendada, et lisada uuringusse kontrastainega T1-kaalutud MRT-uuring ja kontrollida ülitundlikku PCR-iiga võimaluse korral, kas seljaajuvedelikus esineb JC-viiruse DNA-d.
- Kui millal tahes tekib PML-i kahtlus, tuleb Tysabri-ravi katkestada, kuni PML on välistatud.

- Kõigil JC-viiruse vastaste antikehade suhtes negatiivsetel patsientidel tuleb iga 6 kuu tagant teha JC-viiruse vastaste antikehade uuring. Kui ravi on kestnud 2 aastat, tuleb iga 6 kuu tagant uuesti kontrollida ka patsiente, kelle indeksi väärtus on väike ja kes ei ole varem kasutanud immunosupressante.
- Pärast 2-aastast ravi tuleb patsientidele uuesti selgitada Tysabriga kaasnevat PML-riski.
- Patsientidele ja nende hooldajatele tuleb soovitada pöörata PML-riskile tähelepanu 6 kuu jooksul pärast Tysabri-ravi lõppu.

Ravimi lisateave

Tysabrit kasutatakse relapseeruva-remiteeruva hulgiskleroosi (SM) raviks täiskasvanutel. Hulgiskleroos on närvihaigus, mille korral põletik hävitab närvirakke ümbritseva kaitsekesta. Tysabrit kasutatakse hulgiskleroosi relapside ja remissioonidega vormi raviks (kui patsiendi haiguse ägenemistele ehk relapsidele järgnevad sümptomiteta perioodid ehk remissioonid). Tysabrit kasutatakse, kui ravi beetainterferooni või glatirameeratsetaadiga (samuti hulgiskleroosi ravimid) on jäänud ravivastuseta või kui hulgiskleroos on raske ja süveneb kiiresti.

Tysabri toimeaine natalisumaab on monoklonaalne antikeha (teatud valk), mis tunneb ära valgu $\alpha 4\beta 1$ -integriini teatud osa ja seondub sellega. $\alpha 4\beta 1$ -integriini leidub enamiku leukotsüütide pinnal (vere valgelibled, mis osalevad põletikuprotsessis). Integriiniga seondudes peatab natalisumaab leukotsüütide liikumise verest peajju, vähendades seega hulgiskleroosi põhjustatud põletikku ja närvikahjustust.

Tysabri Euroopa Liidu müügiluba anti juunis 2006.

Menetluse lisateave

Tysabri teabe läbivaatamine algas 7. mail 2015 Euroopa Komisjoni nõudel määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohaselt.

Kõigepealt vaatas teabe läbi inimravimite ohutusprobleemide hindamise eest vastutav ravimiohutuse riskihindamise komitee, kes koostas soovitusel. Riskihindamiskomitee soovitusel saadeti seejärel inimravimite komiteele, kes vastutab kõigi inimravimitega seotud probleemide eest ja kes võttis vastu EMA lõpliku arvamuse.

Inimravimite komitee arvamus edastati Euroopa Komisjonile, kes tegi 25/04/2016 õiguslikult siduva lõpliku otsuse, mida kohaldatakse kõigis Euroopa Liidu liikmesriikides.

EMA pressiesindaja

Monika Benstetter

Tel +44 (0) 203 660 8427

E-post: press@ema.europa.eu