



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

25/04/2016
EMA/266665/2016

EMA patvirtino rekomendacijas, kuriomis siekiama sumažinti PDL sukeliančios galvos smegenų infekcijos riziką vartojant Tysabri

Reikėtų įvertinti galimybę dažniau atlikti MRT tiems pacientams, kuriems iškilusi didesnė rizika

2016 m. vasario 25 d. Europos vaistų agentūra (EMA) užbaigė žinomos vartojant vaistą nuo išsėtinės sklerozės Tysabri (natalizumabą) kylančios rizikos susirgti progresuojančia daugiažidinine leukoencefalopatija (PDL) peržiūrą ir patvirtino pirmines rekomendacijas¹, kuriomis siekiama sumažinti šią riziką.

PDL yra reta galvos smegenų infekcija, kurią sukelia Džono Kaningemo (DK, angl. *John Cunningham*) virusas. Šis virusas labai paplitęs bendrojoje populiacijoje ir paprastai nekelia pavojaus, vis dėlto asmenims, kurių imuninė sistema susilpnėjusi, jis gali sukelti PDL. Dažniausi PDL simptomai yra progresuojantis silpnumas, kalbos ir bendravimo sunkumai, regos pokyčiai ir kartais – nuotaikos ar elgesio pokyčiai. PDL – labai sunki liga, kuri gali sukelti sunkią negalią arba mirtį.

Neseniai atlikti tyrimai leidžia manyti, kad nustačius ir pradėjus gydyti PDL ankstyvame etape, kai ši liga tebėra besimptomė (dar tik pirminiai ligos etapai ir dar nepasireiškia jos simptomai), pacientų gydymo rezultatai gali būti geresni. Besimptomius PDL atvejus galima nustatyti atliekant magnetinio rezonanso tyrimą (MRT), o MRT ir išsėtinės sklerozės srities ekspertai sutaria, kad supaprastinti MRT protokolai (jie suteikia galimybę sutrumpinti procedūros trukmę, taip pat sumažinti pacientams, kuriems atliekamas MRT, tenkančią naštą) suteikia galimybę nustatyti PDL židinius. Visiems Tysabri vartojantiems pacientams bent kartą per metus turėtų būti atliekamas išsamus MRT, bet, remdamasi naujais duomenimis, EMA rekomendavo įvertinti galimybę pacientams, kuriems iškilusi didesnė PDL rizika, MRT atlikti dažniau (pvz., kas 3–6 mėnesius) pagal supaprastintą protokolą. Nustačius pakitimų, kurie gali būti PDL požymiai, MRT protokolą reikėtų išplėsti, jį papildant T1W (angl. *T1-weighted*) režimu atliekamu MRT su kontrastine medžiaga, taip pat reikėtų įvertinti galimybę atlikti stuburo smegenų skysčio tyrimą dėl DK viruso.

Nauji didelių klinikinių tyrimų duomenys taip pat leidžia manyti, kad DK viruso antikūnų kiekis pacientų, kurie prieš pradėdami vartoti Tysabri nebuvo gydomi imunosupresantais (imuninės sistemos aktyvumą mažinančiais vaistais), kraujyje (vadinamasis antikūnų indeksas) susijęs su PDL rizikos

¹ 2016 m. vasario 11 d. paskelbtos [PRAC rekomendacijos](#).



lygiu. Atsižvelgiant į naujus duomenis, laikomasi nuomonės, kad pacientams yra iškilusi didesnė PDL rizika, jeigu:

- jų tyrimo dėl DK viruso rezultatai yra teigiami ir
- jie buvo gydomi Tysabri daugiau kaip 2 metus ir
- prieš pradėdami vartoti Tysabri, jie vartojo imunosupresantą arba jie nevartojo imunosupresantų, bet jų DK virusų antikūnų indeksas yra didelis.

Šių pacientų gydymą Tysabri reikėtų tęsti tik jeigu tokio gydymo teikiama nauda yra didesnė už keliamą riziką.

Jeigu kuriuo nors momentu būtų įtarta, kad pacientas gali sirgti PDL, gydymą Tysabri būtina nutraukti, kol bus atmesta PDL galimybė.

EMA rekomendacijos pagrįstos Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) atlikta pirmine peržiūra. PRAC rekomendacijos buvo nusiųstos Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetui (CHMP), kuris jas patvirtino ir priėmė galutinę nuomonę. CHMP nuomonė buvo nusiųsta Europos Komisijai, kuri paskelbė visoje ES galiojantį teisiškai privalomą sprendimą.

Informacija pacientams

- Progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL, sunki galvos smegenų infekcija) yra žinoma, bet nedažnai vartojant vaistą nuo išsėtinės sklerozės Tysabri kylanti rizika. Paskelbtos naujos rekomendacijos, kurios gali padėti nustatyti PDL ankstyvame etape ir pasiekti geresnių pacientų gydymo rezultatų.
- Jums kylanti PDL rizika priklauso nuo kelių veiksnių, pvz., nuo to, ar jūsų kraujyje yra DK viruso antikūnų (tai yra požymis, patvirtinantis, kad jūs esate užsikrėtę PDL sukeliančiu virusu) ir koks yra jų kiekis, taip pat nuo to, kiek laiko jūs buvote gydomi Tysabri ir, ar prieš pradėdami vartoti Tysabri, jūs buvote gydomi imuninę sistemą slopinančiais vaistais. Įvertinęs šiuos veiksnius, jūsų gydytojas galės informuoti jus apie jums kylančią riziką susirgti PDL.
- Jūsų gydytojas, prieš pradėdamas gydymą Tysabri, o gydymo laikotarpiu – nuolat, atliks kraujo tyrimus, kad galėtų nustatyti DK viruso antikūnų kiekį jūsų kraujyje, taip pat atliks MRT, kad galėtų stebėti jūsų būklę. Jūsų gydytojas taip pat patikrins, ar jums nepasireiškia požymiai ir simptomai, kurie gali būti sukelti PDL. Laikantis nuomonės, kad jums iškilusi didesnė PDL rizika, šie tyrimai gali būti atliekami dažniau.
- Įtarus PDL, jūsų gydytojas nutrauks gydymą Tysabri, kol bus atmesta PDL galimybė.
- PDL simptomai gali būti panašūs į išsėtinės sklerozės priepuolio simptomus ir tai gali būti progresuojantis silpnumas, kalbos ir bendravimo sunkumai, regėjimo sutrikimai ir kartais – nuotaikos ar elgesio pokyčiai. Jeigu vartojant Tysabri arba iki 6 mėnesių po gydymo Tysabri nutraukimo pasirodytų, kad liga progresuoja, arba jums pasireikštų nauji arba neišprasti simptomai, nedelsdami pasitarkite su savo gydytoju.
- Daugiau informacijos apie PDL riziką vartojant Tysabri pateikta paciento įspėjamojoje kortelėje, kurią jums davė jūsų gydytojas. Atidžiai perskaitykite šią kortelę. Turėkite šią kortelę su savimi ir įsitikinkite, kad jūsų partneris (-ė) ar jus slaugantis asmuo žino jos turinį.
- Iškilus klausimams ar abejonėms, pasitarkite su savo gydytoju, slaugytoju arba vaistininku.

Informacija sveikatos priežiūros specialistams

Žinomi Tysabri gydomiems pacientams kylančios PDL rizikos veiksniai: kraujyje esantys DK viruso antikūnai, ilgesnė nei 2 metų gydymo Tysabri trukmė ir praeityje vartoti imunosupresantai. Sudėjus kartu, didelių klinikinių tyrimų duomenys leidžia manyti, kad DK viruso antikūnų lygis imunosupresantų anksčiau nevartojusių pacientų kraujyje (antikūnų indeksas) susijęs su PDL rizikos lygiu. Remiantis šiais duomenimis, 1 lentelėje toliau pateikiami atnaujinti Tysabri gydomiems pacientams, kurių kraujyje rasta DK viruso antikūnų, kylančios PDL rizikos įverčiai²:

1 lentelė. PDL rizikos įverčiai 1 000 pacientų, kurių tyrimo dėl DK viruso antikūnų rezultatai buvo teigiami*

Tysabri vartojimo trukmė	Anksčiau nevartojo imunosupresantų				Anksčiau vartojo imunosupresantus
	Indekso vertė nenustatyta	Indeksas 0,9 arba mažesnis	Indeksas 0,9–1,5	Indeksas didesnis nei 1,5	
1–12 mėn.	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13–24 mėn.	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
25–36 mėn.	2	0,2	0,8	3	4
37–48 mėn.	4	0,4	2	7	8
49–60 mėn.	5	0,5	2	8	8
61–72 mėn.	6	0,6	3	10	6

*Iš bendrosios praktikos gydytojų informavimo ir gydymo gairių dėl Tysabri.

Iš pirmiau pateiktų atnaujintų rizikos įverčių matyti, kad kai indekso vertė yra 0,9 arba mažesnė, rizika susirgti PDL yra nedidelė ir mažesnė, nei apskaičiuota anksčiau, o kai indekso vertė yra didesnė nei 1,5 ir gydymas Tysabri tęsiamas ilgiau kaip 2 metus, ši rizika yra gerokai didesnė. Pacientams, kurių tyrimo dėl DK viruso antikūnų rezultatai buvo neigiami, kylančios PDL rizikos įvertis išlieka nepakitęs – 0,1/ 1 000 pacientų.

Išsamesnė informacija apie rizikos stratifikaciją, taip pat apie PDL diagnozavimą ir gydymą bus įtraukta į atnaujintas bendrosios praktikos gydytojų informavimo ir gydymo gaires dėl Tysabri.

Sveikatos priežiūros specialistai turėtų laikytis šių rekomendacijų:

- prieš pradedant gydymą Tysabri, pacientus ir juos slaugančius asmenis reikia informuoti apie PDL riziką. Pacientus reikia informuoti apie tai, kad, jeigu jiems pasirodytų, kad liga progresuoja, arba pastebėjus naujų ar neįprastų simptomų, jie turėtų kreiptis medicininės pagalbos;
- prieš pradedant gydymą, turėtų būti atliktas pirminis MRT (paprastai likus ne daugiau kaip 3 mėn. iki gydymo pradžios), kuris būtų naudojamas kaip atspirties taškas vertinant pokyčius, taip pat pirminis tyrimas dėl DK viruso antikūnų, kuriuo remiantis būtų galima stratifikuoti PDL riziką;

² PDL rizikos įverčiai apskaičiuoti pagal gyvenimo trukmės lentelių metodą, remiantis jungtinės 21 696 pacientų, kurie dalyvavo klinikiniuose tyrimuose STRATIFY-2, TOP, TYGRIS ir STRATA, kohortos duomenimis. Smulkesnė imunosupresantų anksčiau nevartojusiems pacientams kylančios PDL rizikos stratifikacija pagal DK viruso antikūnų indekso intervalą atlikta įvertinus bendrą metinę riziką ir antikūnų indekso pasiskirstymą.

- gydymo Tysabri laikotarpiu reikia nuolat tikrinti, ar pacientams nepasireiškia naujos neurologinės disfunkcijos požymiai ir simptomai, taip pat per visą gydymo laikotarpį bent kartą per metus turi būti atliekamas išsamus galvos smegenų MRT;
- reikėtų įvertinti galimybę pacientams, kuriems iškilusi didesnė PDL rizika, dažniau (pvz., kas 3–6 mėnesius) atlikti MRT pagal sutrumpintą protokolą (pvz., FLAIR, T2W ir DW režimu), kadangi PDL nustatymas ankstesniame besimptomiam ligos etape siejamas su geresniais PDL gydymo rezultatais;
- atliekant diferencinę diagnostiką pacientams, kuriems pasireiškia neurologiniai simptomai ir (arba) kurių MRT skenogramoje matomi nauji galvos smegenų pakitimai, reikėtų įvertinti PDL galimybę. Užregistruota besimptomės PDL atveju, kai ši liga buvo nustatyta pagal MRT duomenis ir teigiamus stuburo smegenų skysčio tyrimo dėl DK viruso DNR rezultatus;
- įtariant PDL, MRT protokolą reikėtų išplėsti, jį papildant T1W režimu atliekamu MRT su kontrastine medžiaga, taip pat reikėtų įvertinti galimybę ištirti stuburo smegenų skystį dėl DK viruso DNR taikant itin jautrų polimerazės grandininės reakcijos metodą;
- jeigu kuriuo nors momentu būtų įtarta, kad pacientas gali sirgti PDL, gydymą Tysabri būtina nutraukti, kol bus atmesta PDL galimybė;
- pacientams, kurių kraujyje neaptikta DK viruso antikūnų, tyrimas dėl šių antikūnų turėtų būti atliekamas kas 6 mėnesius. Daugiau kaip 2 metus Tysabri vartojantiems pacientams, kurių antikūnų indeksas yra nedidelis ir kurie anksčiau nevartojo imunosupresantų, taip pat kas 6 mėnesius turėtų būti atliekami pakartotiniai tyrimai;
- po 2 gydymo Tysabri metų pacientus reikia dar kartą informuoti apie PDL riziką vartojant šį vaistą;
- pacientus ir juos slaugančius asmenis reikia informuoti, kad iki 6 mėnesių po gydymo Tysabri nutraukimo jie turėtų išlikti budrūs dėl PDL rizikos.

Daugiau informacijos apie vaistą

Tysabri – tai vaistas, kuriuo gydomi suaugusieji, sergantys labai aktyvia išsėtine skleroze (IS) – nervų liga, kuria sergant dėl uždegimo sunyksta apsauginis nervinių ląstelių dangalas. Tysabri vartojamas gydant vadinamąją recidyvuojančią remituojančią IS, t. y., tokia IS, kai pacientams pasireiškia pasikartojantys priepuoliai (recidyvo epizodai), po kurių seka besimptomiai periodai (remisijos epizodai). Šis vaistas skiriamas, kai gydymas beta-interferonu arba glatimero acetatu (kitais vaistais nuo IS) neveiksmingas arba pacientas serga sunkia ir sparčiai progresuojančia liga.

Veiklioji Tysabri medžiaga natalizumabas yra monokloninis antikūnas – baltymas, suprojektuotas taip, kad atpažintų specifinę baltymo $\alpha 4 \beta 1$ integrino dalį ir prie jos jungtųsi. Šio baltymo yra daugumos leukocitų (uždegiminiame procese dalyvaujančių baltųjų kraujo kūnelių) paviršiuje. Prisijungęs prie integrino, natalizumabas sustabdo leukocitų patekimą iš kraujo į galvos smegenis ir taip slopina uždegimą bei apsaugo nervus nuo stipresnio IS sukeliamo pažeidimo.

Europos Sąjungoje Tysabri įregistruotas 2006 m. birželio mėn.

Daugiau informacijos apie procedūrą

Tysabri peržiūra buvo pradėta 2015 m. gegužės 7 d., Europos Komisijos prašymu, vadovaujantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsniu.

Pirmiausia peržiūrą atliko Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (PRAC) – komitetas, atsakingas už žmonėms skirtų vaistų saugumo klausimų vertinimą, – kuris parengė kelias rekomendacijas. Vėliau PRAC rekomendacijos buvo nusiųstos Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetui(CHMP), kuris yra atsakingas už su žmonėms skirtais vaistais susijusius klausimus; jis priėmė galutinę agentūros nuomonę.

CHMP nuomonė buvo persiūsta Europos Komisijai, kuri 25/04/2016 paskelbė visose ES valstybėse narėse taikytiną teisiškai privalomą galutinį sprendimą.

Kreipkitės į mūsų atstovę spaudai

Monika Benstetter

Tel. +44 (0)20 3660 8427

E. paštas press@ema.europa.eu