



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

25/04/2016
EMA/266665/2016

ЕМА потвърждава препоръките си за минимизиране на риска от мозъчна инфекция по типа на прогресивната мултифокална левкоенцефалопатия (PML) с Tysabri

Трябва да бъдат обмислени по-чести ЯМР сканирания при пациентите, изложени на по-висок риск

На 25 февруари 2016 г., ЕМА завърши разглеждането си на известните рискове от прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (PML) при приложението на лекарството за множествена склероза Tysabri (натализумаб) и потвърди първоначалните препоръки¹ насочени към свеждането до минимум на този риск.

PML е рядка инфекция на мозъка, предизвикана от вируса на John Cunningham (JC). Вирусът е много често срещан в общата популация и обикновено е безвреден; той може обаче да доведе до PML при лица, чиято имунна система е отслабена. Най-честите симптоми на PML са прогресивна слабост, затруднения в говора и комуникацията, промени в зрението и понякога промени в настроението или поведението. PML е много сериозно състояние, което може да доведе до тежка инвалидизация или смърт.

Скорешни проучвания предполагат, че ранното откриване и лечение на PML, когато заболяването е безсимптомно (е в начален стадий и не демонстрира симптоми) може да подобри резултатите на пациентите. Безсимптомните случаи на PML могат да бъдат открити при ЯМР сканиранията, а експертите в сферата на ЯМР и множествената склероза се съгласяват, че опростените ЯМР протоколи (които позволяват по-кратки процедури и също така ограничават натоварването за пациентите, които се подлагат на сканирането) позволяват идентифицирането на PML лезиите. Всички пациенти, които приемат Tysabri, трябва да се подложат на цялостен ЯМР скенер поне веднъж годишно, но въз основа на новите данни ЕМА препоръчва, че при пациенти с по-висок риск от PML трябва да се обмислят по-чести ЯМР сканирания (например на всеки 3 до 6 месеца), които да се провеждат като се използват опростени протоколи. Ако бъдат открити лезии, които предполагат PML, протоколът за ЯМР трябва да бъде разширен, така че да включва „контрастно усилен образ в T1 ЯМР секвенция“ и трябва да се обмисли изследване на ликвор за наличие на JC вируса.

Новите данни от големи клинични проучвания предполагат, че при пациенти, които са третирани с имunosупресанти (лекарства, които понижават активността на имунната система) преди да

¹ [Препоръките на PRAC](#) издадени на 11 февруари 2016 г.



започнат Tysabri, нивото на антитела срещу JC вируса в кръвта („антияло индекс“) се свързва с нивото на риск от PML. С оглед на новите доказателства, пациентите се считат за изложени на по-висок риск от развитие на PML, ако:

- имат положителен резултат за JC вируса и
- са лекувани с Tysabri повече от 2 години и
- или са използвали имunosупресант преди да започнат Tysabri или не са използвали имunosупресанти и имат висок индекс на антителата срещу JC вируса.

При тези пациенти лечението с Tysabri трябва да се продължи, само ако ползите превишават рисковете.

Ако в даден момент се подозира PML, трябва да се прекрати лечението с Tysabri, докато се изключи PML.

Препоръките на EMA се основават на първоначално разглеждане от Комитетът за оценка на риска при проследяване на лекарствената безопасност (PRAC). Препоръките на PRAC са изпратени на Комитета за лекарствени продукти в хуманната медицина (CHMP), който ги е потвърдил и е приел окончателното си становище. След това становището на CHMP е изпратено на Европейската комисия, която издава правно обвързващо решение, което е валидно в целия ЕС.

Информация за пациентите

- Прогресивната мултифокална левкоенцефалопатия (PML, сериозна мозъчна инфекция) е известна, като рядък риск при лекарството за множествена склероза Tysabri. Издадени са нови препоръки, които могат да спомогнат в ранното откриване на PML и да подобрят резултатите на пациентите.
- Вашият риск от PML зависи от няколко фактора, като дали имате антитела срещу JC вируса в кръвта (признак за това, че сте били изложени на вируса, който причинява PML) и какво е нивото им, от колко време сте лекувани с Tysabri и дали сте лекувани с лекарства, които потискат имунната система преди да започнете Tysabri. Като се вземат предвид тези фактори, вашият лекар ще може да ви посъветва относно риска да развиете PML.
- Преди да започнете лечение с Tysabri и след това редовно по време на лечението, вашият лекар ще провежда кръвни изследвания, за да измери нивата на антитела срещу JC вируса и ЯМР сканирания, за да наблюдава вашето състояние. Вашият лекар ще провери също така за признаците и симптомите, които предполагат PML. Тези изследвания могат да бъдат провеждани по-често, ако се счита, че сте изложени на по-висок риск от PML.
- Ако се подозира PML, лекарят Ви ще прекрати лечението с Tysabri докато се изключи PML.
- Симптомите на PML могат да бъдат сходни на тези на пристъп на множествена склероза и включват прогресивно влошаваща се слабост, затруднения в говора и комуникацията, проблеми със зрението и понякога промени в настроението или поведението. Ако смятате, че заболяването ви се влошава или, ако забележите нови или необичайни симптоми, докато ползвате Tysabri и за до 6 месеца след като спрете Tysabri, говорете с вашия лекар възможно най-скоро.
- Повече информация относно риска от PML при Tysabri е включена в картата за бдителност на пациента, която ви е дадена от вашия лекар. Важно е да прочетете тази карта внимателно.

Запазете тази карта у Вас и се погрижете вашият партньор или болногледач да бъдат запознати със съдържанието.

- Ако имате някакви въпроси или опасения, говорете с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Информация за здравните специалисти

Известните рискови фактори за развитието на PML при пациенти, лекувани с Tysabri са наличието на антитела срещу JC вируса, лечение с Tysabri за повече от две години и предходна употреба на имunosупресанти. Сборните данни от големи клинични проучвания предполагат, че при пациенти без предходна употреба на имunosупресанти, нивото на антитела срещу JC вируса (индекс) се свързва с нивото на риск от PML. На базата на тези данни, има налични актуализирани оценки на риска от PML² при пациентите, позитивни за антитела срещу JC вируса, които са лекувани с Tysabri, както са показани в Таблица 1 по-долу:

Таблица 1: Оценки на риска от PML на 1 000 пациента при пациенти, които са позитивни за антитела срещу JC вируса*

Продължителност на употребата на Tysabri	Без предходна употреба на имunosупресанти				Предходна употреба на имunosупресанти
	Без стойност за индекса	Индекс 0,9 или по-малко	Индекс 0,9 до 1,5	Индекс повече от 1,5	
1-12 месеца	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13-24 месеца	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
25-36 месеца	2	0,2	0,8	3	4
37-48 месеца	4	0,4	2	7	8
49-60 месеца	5	0,5	2	8	8
61-72 месеца	6	0,6	3	10	6

* от информацията за лекаря за Tysabri и насоки за управление

Актуализираните оценки на риска по-горе, демонстрират, че рискът от развиване на PML е малък и по-нисък от оценените преди при стойности на индекса на антитела от 0,9 или по-малко и се увеличава значително при пациенти със стойности на индекса над 1,5, които са лекувани с Tysabri за повече от 2 години. При пациентите, които са отрицателни за антитела срещу JC вируса, оценките на риска от PML остават непроменени на ниво от 0,1 на 1 000 пациента.

Повече подробна информация за стратификацията на риска, диагнозата и лечението на PML ще бъде включена в актуализираната информация за лекаря и насоките за управление за Tysabri.

² Оценките за риска от PML са получени, като се използва метода на таблицата за средна продължителност на живота, основан на сборна кохорта от 21 696 пациента, които са участвали в клиничните изпитвания STRATIFY-2, TOP, TYGRIS и STRATA. От комбинирането на общия годишен риск с разпределението на индекса на антителата е получено допълнително стратифициране на риска от PML, според индекс интервала за антитела срещу JC вируса за пациенти без предходна имunosупресия.

Здравните специалисти трябва да следват тези препоръки:

- Преди да започнат лечение с Tysabri, пациентите и гледачите трябва да са консултирани относно риска от PML. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да търсят лекарска помощ, ако считат, че заболяването им се влошава или ако забележат необичайни симптоми.
- Преди да се започне лечение, трябва да има налично изходно ЯМР изследване (обикновено в рамките на 3 месеца) като референтна стойност и трябва да бъде проведено изходно изследване за антитела срещу JC вируса, за да се подкрепи стратификацията на риска при PML.
- По време на лечението с Tysabri, пациентите трябва да бъдат наблюдавани на редовни интервали за признаци и симптоми на нова неврологична дисфункция и трябва да се провежда цялостен ЯМР на мозъка поне веднъж годишно по време на лечението.
- За пациентите с по-висок риск от PML трябва да се обмислят по-чести ЯМР изследвания (например на всеки 3—6 месеца), като се използва съкратен протокол (например FLAIR, T2-претеглен и DW - изобразяване), тъй като по-ранното откриване на PML при безсимптомни пациенти, се свързва с подобрени резултати по отношение на PML.
- PML трябва да се взема предвид в диференциалната диагноза на всеки пациент, който се представя с неврологични симптоми и/или нови мозъчни лезии на ЯМР изследването. Съобщавани са случаи на безсимптомен PML на базата на ЯМР и на положително изследване за ДНК на JC вируса в цереброспинална течност.
- Ако се подозира PML, ЯМР протоколът трябва да бъде разширен, така че да включва контрастно-усилено T1-претеглено изобразяване и изследване на цереброспиналната течност за наличието на ДНК на JC вируса, като се използва свръхчувствителен PCR.
- Ако в даден момент се подозира PML, трябва да се прекрати лечението с Tysabri, докато се изключи PML.
- Изследването за антитела срещу JC вируса трябва да се провежда на всеки 6 месеца при пациентите, които са отрицателни за антитела. Пациентите, които имат ниски стойности на индекса и нямат анамнеза за предходна употреба на имunosупресант, също трябва да бъдат изследвани повторно на всеки 6 месеца след като достигнат точката на лечение от 2 години.
- След 2 години на терапия пациентите трябва да бъдат информирани отново относно риска от PML с Tysabri.
- Пациентите и болногледачите трябва да бъдат посъветвани да продължат да бъдат бдителни относно риска от PML за до 6 месеца след прекъсването на лечението с Tysabri.

Повече за лекарството

Tysabri е лекарство, което се използва за лечението на множествена склероза (МС) с висока активност, заболяване на нервните, при което възпалението унищожават защитния слой, заобикалящ нервните клетки. Tysabri се използва при „пристъпно-ремисивна“ МС, при която пациентите имат пристъпи (рецидиви), последвани от периоди без симптоми (ремисии). Използва

се, когато заболяването не се е повлияло от лечение с бета-интерферон или глатирамер ацетат (друг тип лекарства, използвани при МС), или се проявява в тежка и бързо прогресираща форма.

Активното вещество в Tysabri, натализумаб, е моноклонално антитяло (вид протеин) предназначен да разпознава и да се свързва към специфична част от протеина, наречен "α4β1 интегрин". Този протеин се намира на повърхността на повечето левкоцити (белите кръвни клетки, които участват във възпалителния процес). Като се прикрепя към интегрина, натализумаб спира левкоцитите от преминаване от кръвта в мозъка, като по този начин намалява възпалението и уврежданията на нервите, причинени от МС.

Tysabri е разрешен за употреба в Европейския съюз през юни 2006 г.

Повече за процедурата

Преразглеждането на Tysabri започва на 7 май 2015 г. по искане на Европейската комисия съгласно член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004.

Първоначално прегледът е извършен от Комитета за оценка на риска при проследяване на лекарствената безопасност (PRAC) и този комитет, който отговаря за оценката на въпроси, свързани с безопасността на лекарствата за хуманна употреба, изготвя набор от препоръки. Препоръките на PRAC са изпратени след това до Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP), отговарящ за въпроси, свързани с лекарствата за хуманна употреба, който приема окончателно становище на Агенцията.

Становището на CHMP е изпратено до Европейската комисия, която на 25/04/2016. издава окончателно правнообвързващо решение, валидно във всички държави — членки на ЕС.

Свържете се с нашия пресцентър

Monika Benstetter

Тел. +44 (0)20 3660 8427

Ел. поща: press@ema.europa.eu