



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

26 lutego 2016
EMA/137488/2016

EMA potwierdza zalecenia mające na celu zminimalizowanie ryzyka wystąpienia zakażenia mózgu PML w trakcie stosowania leku Tysabri

W przypadku pacjentów narażonych na większe ryzyko, należy rozważyć stosowanie częstszych badań rezonansem magnetycznym

Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency; EMA) zakończyła przegląd danych dotyczących znanego ryzyka wystąpienia postępującej encefalopatii wielogniskowej (progressive multifocal leukoencephalopathy; PML) w trakcie stosowania leku na stwardnienie rozsiane - Tysabri (natalizumab), oraz potwierdziła wstępne zalecenia¹ mające na celu zminimalizowanie tego zagrożenia.

PML jest rzadką infekcją mózgu wywołaną wirusem Johna Cunninghama (JC). Wirus ten jest powszechnie spotykany w całej populacji i zazwyczaj jest nieszkodliwy; jednakże, może wywołać PML u osób z osłabionym układem immunologicznym (odpornościowym). Najczęściej występujące objawy PML to postępujące osłabienie, trudności w mówieniu i komunikacji, zmiany w widzeniu, a czasami zmiany nastroju i zachowania. PML jest bardzo ciężką chorobą i może skutkować poważną niepełnosprawnością lub śmiercią.

Ostatnio przeprowadzone badania sugerują, że wczesne wykrycie i leczenie PML, kiedy choroba jest jeszcze bezobjawowa (na wczesnym etapie rozwoju, kiedy nie są widoczne żadne objawy), mogą mieć pozytywny wpływ na przebieg choroby. Bezobjawowe przypadki PML można wykryć za pomocą badania rezonansem magnetycznym, a eksperci z dziedziny badań rezonansem magnetycznym i stwardnienia rozsianego są zgodni, że uproszczone procedury badań rezonansem magnetycznym (co pozwala na skrócenie procedur, a także zmniejsza obciążenie pacjentów przechodzących badania) pozwalają na wykrycie patologicznych zmian wywołanych przez PML. Wszyscy pacjenci przyjmujący Tysabri powinni przechodzić badania rezonansem magnetycznym przynajmniej raz w roku, ale na podstawie nowych danych, EMA obecnie zaleca częstsze badania pacjentów w grupie zwiększonego ryzyka (np., co trzy do sześciu miesięcy), wykonywane przy zastosowaniu uproszczonych procedur. Jeśli zostaną wykryte zmiany sugerujące PML, procedury należy rozszerzyć o badanie z kontrastem w sekwencji T1, oraz badanie płynu rdzeniowego na obecność wirusa JC.

Nowe dane pochodzące z dużych badań klinicznych, także sugerują, że u pacjentów, którzy nie byli leczeni lekami immunosupresyjnymi (leki obniżające aktywność układu odpornościowego) przed rozpoczęciem podawania leku Tysabri, poziom przeciwciał przeciwko wirusowi JC we krwi (wskaźnik

¹ Zalecenia PRAC wydane w dniu 11 lutego 2016



przeciwciał) odnosi się do ryzyka zachorowania na PML. W świetle nowych dowodów, uważa się, że pacjenci są bardziej narażeni na zachorowanie na PML, jeśli:

- wykryto u nich wirus JC, i
- byli leczeni Tysabri przez więcej niż dwa lata, i
- stosowali leki immunosupresyjne przed rozpoczęciem przyjmowania leku Tysabri, lub nie przyjmowali leków immunosupresyjnych i mają wysoki wskaźnik przeciwciał JC.

W przypadku tych pacjentów należy kontynuować leczenie Tysabri jedynie, jeśli korzyści przeważają nad ryzykiem.

Jeśli w którymkolwiek momencie powstanie podejrzenie wystąpienia PML, należy przerwać podawanie leku Tysabri do czasu wykluczenia PML.

Zalecenia EMA opierają się na wstępnym przeglądzie danych przeprowadzonym przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee; PRAC). Zalecenia PRAC przekazano do Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (Committee for Medicinal Products for Human Use; CHMP), który je potwierdził i wydał swoją opinię. Opinia CHMP zostanie przekazana Komisji Europejskiej w celu podjęcia decyzji obowiązującej w całej Unii Europejskiej.

Informacje dla pacjentów

- Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (PML, ciężkie zakażenie mózgu) jest znana jako rzadko występujące ryzyko w trakcie przyjmowania leku na stwardnienie rozsiane - Tysabri. Wydano nowe zalecenia, które mogą pomóc we wczesnym wykrywaniu PML i poprawić rokowania pacjentów.
- Ryzyko wystąpienia PML zależy od kilku czynników takich jak występowanie we krwi przeciwciał przeciwko wirusowi JC (oznaka, że organizm był narażony na wirus wywołujący PML) a także jaki jest ich poziom, jak długo trwa leczenie produktem leczniczym Tysabri, oraz czy pacjent był leczony lekami immunosupresyjnymi przed rozpoczęciem przyjmowania leku Tysabri. Na podstawie tych czynników, lekarz będzie mógł ocenić ryzyko rozwoju PML.
- Lekarz przeprowadzi badanie krwi na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi JC oraz badanie rezonansem magnetycznym, przed rozpoczęciem leczenia lekiem Tysabri, a następnie regularnie w trakcie leczenia. Lekarz będzie także regularnie kontrolował oznaki i objawy sugerujące wystąpienie PML. Badania te mogą być przeprowadzane częściej u pacjentów, którzy zostaną zaliczeni do grupy o podwyższonym ryzyku.
- W przypadku podejrzenia PML, lekarz przerwie podawanie leku Tysabri, do czasu wykluczenia PML.
- Objawy PML mogą być podobne do epizodu stwardnienia rozsianego i może to być postępujące osłabienie, trudności w mówieniu i komunikacji, problemy z widzeniem, czasami zmiany nastroju i zachowania. W przypadku postępu choroby, lub zaobserwowania niezwykłych objawów w trakcie przyjmowania Tysabri i do sześciu miesięcy po zaprzestaniu przyjmowania leku Tysabri, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem.
- Więcej informacji na temat zagrożenia PML w przypadku przyjmowania leku Tysabri można znaleźć w Karcie Ostrzeżeń dla Pacjenta, przekazanej przez lekarza. Należy się dokładnie zapoznać z tą kartą. Kartę należy trzymać przy sobie i przekazać jej treść partnerowi, lub opiekunowi.
- W przypadku pytań i wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

Informacje dla przedstawicieli zawodów medycznych

Znanym ryzykiem wystąpienia PML u pacjentów leczonych produktem leczniczym Tysabri jest obecność przeciwciał przeciwko wirusowi JC, leczenie Tysabri przez ponad dwa lata, oraz wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych. Zebrane dane z dużych badań klinicznych sugerują, że u pacjentów u których nie stosowano wcześniej leków immunosupresyjnych, poziom przeciwciał przeciwko wirusowi JC (wskaźnik) odnosi się do poziomu ryzyka PML. W oparciu o te dane, w tabeli 1 poniżej, przedstawiono zaktualizowane ryzyko wystąpienia PML² u pacjentów, u których wykryto przeciwciała przeciwko wirusowi JC leczonych Tysabri.

Tabela 1: Szacunkowe ryzyko PML na 1 000 pacjentów z przeciwciałami wirusa JC*

Okres przyjmowania Tysabri	Bez wcześniejszego stosowania leków immunosupresyjnych				Wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych
	Wartość nie wskaźnikowa	Wskaźnik 0,9 lub mniej	Wskaźnik 0,9 do 1,5	Wskaźnik powyżej 1,5	
1-12 miesięcy	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13-24 miesięcy	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
25-36 miesięcy	2	0,2	0,8	3	4
37-48 miesięcy	4	0,4	2	7	8
49-60 miesięcy	5	0,5	2	8	8
61-72 miesięcy	6	0,6	3	10	6

*dane z druków informacyjnych dla produktu Tysabri

Zaktualizowana powyżej ocena ryzyka pokazuje, że ryzyko wystąpienia PML jest niewielkie i niższe niż wcześniej zakładano, przy wskaźniku przeciwciał wynoszącym 0,9 lub mniej, oraz wzrasta znacznie u pacjentów ze wskaźnikiem powyżej 1,5 leczonych lekiem Tysabri dłużej niż dwa lata. U pacjentów, u których nie wykryto przeciwciał przeciwko wirusowi JC, szacunkowe ryzyko PML pozostaje niezmiennione i stanowi 0,1 na 1 000 pacjentów.

Szczegółowe informacje na temat stratyfikacji ryzyka, diagnozy i leczenia PML zostaną zawarte w zaktualizowanych drukach informacyjnych dla leku Tysabri.

Przedstawiciele zawodów medycznych powinni stosować poniższe zalecenia:

- Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Tysabri, należy poinformować pacjentów i ich opiekunów o ryzyku wystąpienia PML. Pacjentów należy poinstruować o konieczności zwrócenia się o pomoc medyczną, jeśli zauważą, że ich stan się pogarsza, lub zaobserwują nowe lub nietypowe objawy.
- Przed rozpoczęciem leczenia należy ustalić wyjściowy wynik badania rezonansem magnetycznym (zazwyczaj w ciągu trzech miesięcy) jako punkt odniesienia, należy przeprowadzić badanie na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi JC, dla potwierdzenia stratyfikacji ryzyka PML.
- W czasie leczenia Tysabri, należy monitorować pacjentów w regularnych odstępach czasu pod kątem oznak i objawów nowych dysfunkcji neurologicznych, należy przeprowadzać pełne badanie mózgu rezonansem magnetycznym przynajmniej raz w roku w okresie leczenia.

² Szacunkowe ryzyko PML wyprowadzono przy zastosowaniu metody tabeli śmiertelności w oparciu o dane zebrane w badaniach kohortowych pochodzące od 21 696 pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniach klinicznych STRATIFY-2, TOP, TYGRIS, i STRATA. Dalsze rozwarstwienie ryzyka zachorowania na PML według przedziałów wskaźnika przeciwciał przeciwko wirusowi JC dla pacjentów, którzy nie przyjmowali leków immunosupresyjnych uzyskano przez połączenie ogólnego ryzyka rocznego z rozdzieleniem wskaźnika przeciwciał.

- U pacjentów z wyższym ryzykiem zachorowania na PML, należy przeprowadzać częstsze badania rezonansem magnetycznym (np. co 3-6 miesięcy) przy zastosowaniu skróconej procedury (np. FLAIR, T2 i obrazowanie DW), ponieważ wcześniejsze wykrycie PML u pacjentów bez objawów, wiąże się z lepszą prognozą.
- Należy brać pod uwagę występowanie PML przy różnych diagnozach pacjentów z objawami neurologicznymi i/lub zmianami mózgu wykazanymi badaniem rezonansem magnetycznym. Zgłaszano przypadki PML bezobjawowego w oparciu o badania rezonansem magnetycznym i pozytywny wynik badania na obecność JC w płynie mózgowo-rdzeniowym.
- Przy podejrzeniu PML, należy rozszerzyć procedury badania rezonansem magnetycznym o badanie z kontrastem w sekwencji T1 i badanie płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność DNA wirusa JC przy zastosowaniu ultraczułej próby PCR.
- Jeśli powstanie podejrzenie PML, należy przerwać podawanie leku Tysabri do czasu wykluczenia PML.
- Badania na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi JC należy przeprowadzać co sześć miesięcy u pacjentów z negatywnym wynikiem na obecność przeciwciał. Pacjenci z niskimi wartościami wskaźników, którzy nigdy nie przyjmowali leków immunosupresyjnych powinni być ponownie badani co sześć miesięcy, aż miną dwa lata od rozpoczęcia leczenia.
- Po dwóch latach leczenia należy pacjentów ponownie poinformować o ryzyku zachorowania na PML w trakcie stosowania leku Tysabri.
- Pacjentów i ich opiekunów należy poinformować o konieczności uważnego obserwowania potencjalnych objawów PML w związku z ryzykiem zachorowania na PML do sześciu miesięcy od czasu zakończenia leczenia lekiem Tysabri.

Dodatkowe informacje o leku

Tysabri jest lekiem stosowanym u dorosłych z bardzo aktywnym stwardnieniem rozsiałym, chorobą w której stany zapalne niszczą osłonę ochronną komórek nerwowych. Tysabri jest stosowany w leczeniu stwardnienia rozsianego określanego jako postać ustępująco-nawracająca, kiedy pacjenci doświadczają nawrotów, pomiędzy okresami bezobjawowymi. Lek ten jest stosowany, kiedy choroba nie reaguje na leczenie interferonem beta lub octanem glatirameru (inne rodzaje leków stosowane w leczeniu stwardnienia rozsianego), w ciężkich lub szybko się pogarszających przypadkach.

Substancja czynna Tysabri, natalizumab, jest przeciwciałem monoklonalnym (rodzaj białka) które ma wykrywać i atakować określone części białka 'α4β1 integrin'. Białko to znajduje się na powierzchni większości leukocytów (białe krwinki biorące udział w stanie zapalnym). Poprzez przyłączenie integrinu, natalizumab powstrzymuje leukocyty od przedostania się wraz z krwią do mózgu, zmniejszając stan zapalny i uszkodzenia nerwów spowodowane przez zapalenie nerwowe.

Tysabri został dopuszczony do obrotu w Unii Europejskiej w czerwcu 2006.

Dodatkowe informacje o procedurze

Przeгляд danych dla leku Tysabri rozpoczęto 7 maja 2015 na wniosek Komisji Europejskiej na mocy art. 20 rozporządzenia (KE) Nr 726/2004.

Przeгляд wykonał Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC), odpowiedzialny za ocenę kwestii bezpieczeństwa stosowania leków ludzkich, który przedstawił szereg zaleceń. Zalecenia PRAC przekazano Komitetowi ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi, odpowiedzialnemu za sprawy związane z lekami stosowanymi u ludzi, który przyjął ostateczną opinię Agencji.

Opinia CHMP zostanie przekazana Komisji Europejskiej, która wyda we właściwym czasie, decyzję obowiązującą we wszystkich państwach członkowskich Unii Europejskiej.