



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

25/04/2016  
EMA/266665/2016

## EMA potwierdza zalecenia mające na celu jak największe ograniczenie ryzyka wystąpienia zakażenia mózgu PML w trakcie stosowania leku Tysabri

U pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka należy rozważyć częstsze wykonywanie badań metodą rezonansu magnetycznego

W dniu 25 lutego 2016 r. EMA zakończyła przegląd danych dotyczących znanego ryzyka wystąpienia postępującej encefalopatii wielogniskowej (PML) w trakcie stosowania leku przeciwko stwardnieniu rozsianemu – Tysabri (natalizumab) – oraz potwierdziła wstępne zalecenia<sup>1</sup> mające na celu jak największe ograniczenie tego ryzyka.

PML to rzadkie zakażenie mózgu, które jest wywoływane przez wirusa Johna Cunninghama (JC). Wirus ten jest powszechnie spotykany w populacji ogólnej i zazwyczaj jest nieszkodliwy; może jednak wywołać PML u osób z osłabionym układem immunologicznym. Najczęstszymi objawami PML są postępujące osłabienie, trudności z mówieniem i komunikacją, zmiany w widzeniu i niekiedy zmiany nastroju i zachowania. PML jest bardzo ciężkim stanem, który może prowadzić do znacznej niepełnosprawności lub zgonu.

Ostatnio przeprowadzone badania sugerują, że wczesne wykrycie i leczenie PML, gdy choroba jest jeszcze bezobjawowa (we wczesnym etapie rozwoju, bez widocznych objawów), mogą mieć pozytywny wpływ na wyniki kliniczne pacjenta. Bezobjawowe przypadki PML można wykryć za pomocą badania metodą rezonansu magnetycznego, a eksperci z dziedziny tych badań i stwardnienia rozsianego są zgodni, że uproszczone procedury badań metodą rezonansu magnetycznego (pozwalające na skrócenie czasu ich trwania i zmniejszenie obciążenia badanych pacjentów) pozwalają na wykrycie zmian patologicznych powodowanych przez PML. Wszyscy pacjenci przyjmujący Tysabri powinni przechodzić pełne badanie metodą rezonansu magnetycznego przynajmniej raz w roku, jednak na podstawie nowych danych EMA obecnie zaleca częstsze badania pacjentów w grupie zwiększonego ryzyka (np. co 3 do 6 miesięcy), wykonywane według uproszczonych procedur. W razie wykrycia zmian wskazujących na PML procedury należy rozszerzyć o badanie z kontrastem w sekwencji T1 i należy rozważyć badanie płynu rdzeniowego na obecność wirusa JC.

Nowe dane pochodzące z dużych badań klinicznych sugerują również, że u pacjentów, którzy nie byli leczeni lekami immunosupresyjnymi (obniżającymi aktywność układu immunologicznego) przed rozpoczęciem stosowania leku Tysabri, miano przeciwciał przeciw wirusowi JC we krwi („wskaźnik

<sup>1</sup> [Zalecenia PRAC](#) wydane w dniu 11 lutego 2016 r.



przeciwciał”) wykazuje związek z poziomem ryzyka PML. W świetle nowych danych naukowych uważa się, że u pacjentów istnieje zwiększone ryzyko rozwoju PML, jeśli:

- wykryto u nich obecność wirusa JC, oraz
- są leczeni produktem Tysabri od więcej niż 2 lat, oraz
- albo stosowali lek immunosupresyjny przed rozpoczęciem przyjmowania leku Tysabri, albo nie stosowali leków immunosupresyjnych i mają wysoki wskaźnik przeciwciał przeciw wirusowi JC.

U tych pacjentów leczenie Tysabri należy kontynuować jedynie wtedy, gdy korzyści przeważają nad ryzykiem.

Jeśli w jakimkolwiek momencie powstanie podejrzenie wystąpienia PML, stosowanie leku Tysabri należy przerwać do czasu jego wykluczenia.

Zalecenia EMA opierają się na wstępnej ocenie przeprowadzonej przez jej Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC). Zalecenia PRAC przesłano do Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP), który je potwierdził i przyjął swoje ostateczne stanowisko w tej sprawie. Opinia CHMP została następnie przesłana do Komisji Europejskiej, która wydała prawomocną decyzję ważną w całej UE.

### **Informacje dla pacjentów**

- Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (PML, ciężkie zakażenie mózgu) stanowi znane, niezbyt częste ryzyko związane ze stosowaniem leku przeciw stwardnieniu rozsianemu Tysabri. Wydano nowe zalecenia, które mogą pomóc we wczesnym wykrywaniu PML i poprawić wyniki kliniczne u pacjentów.
- Ryzyko wystąpienia PML zależy od kilku czynników, takich jak występowanie we krwi przeciwciał przeciw wirusowi JC (oznaka, że organizm był narażony na wirusa wywołującego PML), miano tych przeciwciał, czas trwania leczenia produktem leczniczym Tysabri oraz leczenie – lub nie – lekami immunosupresyjnymi przed rozpoczęciem stosowania leku Tysabri. Na podstawie tych czynników lekarz będzie mógł przekazać pacjentowi informację na temat występującego o niego ryzyka rozwoju PML
- Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Tysabri, a następnie regularnie w trakcie leczenia lekarz będzie zlecał badania krwi w celu oznaczenia miana przeciwciał przeciw wirusowi JC i badania metodą rezonansu magnetycznego w celu monitorowania stanu pacjenta. Lekarz będzie także regularnie oceniał pacjenta pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych wskazujących na PML. Badania te mogą być wykonywane częściej u pacjentów zaliczonych do grupy zwiększonego ryzyka PML.
- W przypadku podejrzenia PML lekarz przerwie podawanie leku Tysabri, do czasu wykluczenia tego stanu.
- Objawy PML mogą być podobne do epizodu stwardnienia rozsianego. Obejmują postępujące osłabienie, trudności z mówieniem i komunikacją, problemy z widzeniem, niekiedy zmiany nastroju i zachowania. W przypadku wrażenia, że choroba się nasila, lub zaobserwowania nowych lub nietypowych objawów w trakcie stosowania leku Tysabri i w okresie do 6 miesięcy po zaprzestaniu jego stosowania należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem.

- Więcej informacji na temat zagrożenia PML podczas stosowania leku Tysabri można znaleźć w karcie ostrzegawczej pacjenta, przekazanej przez lekarza. Pacjent powinien ją uważnie przeczytać. Należy ją nosić ze sobą i polecić partnerowi lub opiekunowi zapoznanie się z jej treścią.
- Z wszelkimi pytaniami lub wątpliwościami należy zgłosić się do lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

### Informacje dla personelu medycznego

Znanymi czynnikami ryzyka rozwoju PML u pacjentów leczonych lekiem Tysabri są: obecność przeciwciał przeciw wirusowi JC, leczenie lekiem Tysabri od więcej niż dwóch lat oraz wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych. Połączone dane pochodzące z dużych badań klinicznych sugerują, że u pacjentów, którzy nie stosowali w przeszłości leków immunosupresyjnych, poziom odpowiedzi ze strony przeciwciał przeciw wirusowi JC (wskaźnik) wykazuje związek z poziomem ryzyka PML. Na podstawie tych danych udostępniono zaktualizowane oszacowane wskaźniki ryzyka PML<sup>2</sup> u pacjentów otrzymujących lek Tysabri, u których wykryto przeciwciała przeciw wirusowi JC, przedstawione w tabeli 1 poniżej:

**Tabela 1: Oszacowane wskaźniki ryzyka PML na 1 000 pacjentów z obecnością przeciwciał przeciw wirusowi JC\***

Czas trwania stosowania leku Tysabri	Bez wcześniejszego stosowania leków immunosupresyjnych				Wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych
	Wartość niewskaźnikowa	Wskaźnik 0,9 lub mniej	Wskaźnik od 0,9 do 1,5	Wskaźnik powyżej 1,5	
1–12 miesięcy	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13–24 miesiące	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 miesiące	6	0,6	3	10	6

\*dane z informacji dla lekarzy i wytycznych postępowania dotyczących leku Tysabri

Przedstawione powyżej zaktualizowane wartości oszacowane ryzyka pokazują, że ryzyko wystąpienia PML jest niewielkie i mniejsze, niż wcześniej zakładano, jeśli wskaźnik przeciwciał wynosi 0,9 lub

<sup>2</sup> Oszacowane wskaźniki ryzyka PML obliczono metodą tabel przeżywania w oparciu o dane zebrane w badaniach kohortowych, dotyczące 21 696 pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniach klinicznych STRATIFY-2, TOP, TYGRIS, i STRATA. Dalszą stratyfikację ryzyka PML według przedziałów wskaźnika przeciwciał przeciw wirusowi JC u pacjentów, którzy nie stosowali w przeszłości leków immunosupresyjnych, uzyskano poprzez połączenie ogólnego ryzyka rocznego z rozkładem wskaźnika przeciwciał.

mniej, jednak wzrasta znacznie u pacjentów ze wskaźnikiem powyżej 1,5 leczonych lekiem Tysabri dłużej niż 2 lata. U pacjentów, u których nie wykryto przeciwciał przeciw wirusowi JC, oszacowany wskaźnik ryzyka PML pozostaje niezmienny i wynosi 0,1 na 1 000 pacjentów.

Dokładniejsze informacje na temat stratyfikacji ryzyka, rozpoznawania i leczenia PML zostaną zawarte w zaktualizowanych informacjach dla lekarza i w wytycznych postępowania dotyczących leku Tysabri.

Pracownicy ochrony zdrowia powinni postępować zgodnie z następującymi zaleceniami:

- Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Tysabri należy poinformować pacjentów i ich opiekunów o ryzyku wystąpienia PML. Pacjentów należy pouczyć o konieczności zwrócenia się o pomoc medyczną, jeśli zauważą, że ich stan się pogarsza, lub zaobserwują u siebie nowe lub nietypowe objawy.
- Przed rozpoczęciem leczenia powinien być dostępny wyjściowy wynik badania metodą rezonansu magnetycznego (wykonanego zazwyczaj w okresie ostatnich 3 miesięcy) jako punkt odniesienia, należy też przeprowadzić badanie na obecność przeciwciał przeciw wirusowi JC w celu potwierdzenia stratyfikacji ryzyka PML
- W trakcie leczenia lekiem Tysabri należy monitorować pacjentów w regularnych odstępach czasu pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych nowych zaburzeń neurologicznych i należy wykonywać pełne badanie mózgu metodą rezonansu magnetycznego przynajmniej raz w roku w okresie leczenia.
- U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem PML należy rozważyć wykonywanie częstszych badań metodą rezonansu magnetycznego (np. co 3–6 miesięcy) według skróconej procedury (np. FLAIR, T2-zależnej i obrazowania DW), ponieważ wcześniejsze wykrycie PML u pacjentów bezobjawowych wiąże się z lepszą prognozą.
- Należy brać pod uwagę możliwość istnienia PML w diagnostyce różnicowej pacjentów z objawami neurologicznymi i/lub z nowymi zmianami w mózgu widocznymi w badaniach metodą rezonansu magnetycznego. Zgłaszano przypadki bezobjawowego PML rozpoznawanego na podstawie badań metodą rezonansu magnetycznego i wykrycia obecności DNA wirusa JC w płynie mózgowo-rdzeniowym.
- W razie podejrzenia PML procedury badań metodą rezonansu magnetycznego należy rozszerzyć o badanie z kontrastem w sekwencji T1 i należy rozważyć badanie płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność DNA wirusa JC przy użyciu ultraczułej metody PCR.
- Jeśli w jakimkolwiek momencie powstanie podejrzenie wystąpienia PML, stosowanie leku Tysabri należy przerwać do czasu jego wykluczenia.
- U pacjentów bez wykrytej obecności przeciwciał przeciw wirusowi JC badania na obecność tych przeciwciał należy przeprowadzać co 6 miesięcy. Po 2 latach od rozpoczęcia leczenia pacjenci z niskimi wartościami wskaźników, którzy nigdy nie przyjmowali leków immunosupresyjnych, powinni być ponownie badani co 6 miesięcy.
- Po 2 latach leczenia należy ponownie poinformować pacjentów o ryzyku zachorowania na PML w trakcie stosowania leku Tysabri.
- Pacjentów i ich opiekunów należy poinformować o konieczności uważnego obserwowania pacjenta pod kątem potencjalnych objawów PML, w związku z ryzykiem wystąpienia tego stanu, w okresie do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia lekiem Tysabri.

---

## Więcej informacji o leku

Tysabri jest lekiem stosowanym w leczeniu dorosłych z bardzo aktywnym stwardnieniem rozсіяnym (SM), chorobą nerwów, w przebiegu której procesy zapalne niszczą ochronną osłonkę otaczającą komórki nerwowe. Lek Tysabri stosuje się w rodzaju SM określanym jako postać nawracająco-ustępująca, gdy u pacjenta występują rzuty choroby (nawroty), a następnie okresy ustępowania objawów (remisje). Stosuje się go wtedy, gdy u pacjenta nie wystąpiła odpowiedź na leczenie interferonem beta-lub octanem glatirameru (inne rodzaje leków stosowanych w leczeniu SM), lub w ciężkich lub szybko pogarszających się przypadkach.

Substancją czynną zawartą w leku Tysabri, natalizumab, jest przeciwciało monoklonalne (rodzaj białka) stworzone w celu rozpoznawania i przyłączania się do określonej części białka zwanej „integryną  $\alpha 4\beta 1$ ”. Białko to występuje na powierzchni większości leukocytów (krwinek białych we krwi, które biorą udział w procesie zapalnym). Poprzez przyłączanie się do integryny natalizumab uniemożliwia leukocytom przenikanie z krwi do mózgu, dzięki czemu zmniejsza zapalenie i uszkodzenia nerwów w przebiegu SM.

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

## Więcej informacji o procedurze

Procedurę ponownej oceny produktu Tysabri wszczęto w dniu 7 maja 2015 r. na wniosek Komisji Europejskiej, zgodnie z art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004.

Początkową ocenę przeprowadził Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) — komitet odpowiedzialny za ocenę kwestii bezpieczeństwa stosowania leków u ludzi, który wydał zbiór zaleceń. Zalecenia PRAC przesłano następnie do Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP), odpowiedzialnego za kwestie związane z lekami stosowanymi u ludzi, który przyjął ostateczne stanowisko Agencji w tej sprawie.

Opinia CHMP została przekazana do Komisji Europejskiej, która w dniu 25/04/2016 wydała ostateczną, prawnie wiążącą decyzję mającą zastosowanie we wszystkich państwach członkowskich UE.

---

## Dane kontaktowe naszego rzecznika prasowego

Monika Benstetter

Tel. +44 (0)20 3660 8427

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