



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

23 październik 2015  
EMA/627077/2015

## Zaktualizowane zalecenia dotyczące zminimalizowania ryzyka rzadko występującej infekcji PML po zastosowaniu leku Tecfidera

Zalecenia te mają zastosowanie do innych leków zawierających fumaran dimetylu

Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency - EMA) wydała nowe zalecenia dla lekarzy i pacjentów odnośnie minimalizowania ryzyka wystąpienia postępującej leukoencefalopatii wielogniskowej (progressive multifocal leukoencephalopathy - PML) u pacjentów leczonych z powodu stwardnienia rozsianego produktem leczniczym - Tecfidera (fumaran dimetylu). PML jest rzadko występującą infekcją mózgu wywołaną wirusem Johna Cunninghama (JC). Wirus ten jest szeroko rozpowszechniony i zazwyczaj nieszkodliwy. Jednak u osób, których układ odpornościowy jest osłabiony może prowadzić do PML, z objawami przypominającymi rzut stwardnienia rozsianego, co może skutkować poważnym upośledzeniem sprawności lub śmiercią.

Jak dotąd wśród pacjentów leczonych produktem leczniczym Tecfidera, nie leczonych wcześniej innymi lekami związanymi z ryzykiem wystąpienia PML, wystąpiły trzy przypadki postępującej leukoencefalopatii wielogniskowej. Te przypadki miały miejsce po długim leczeniu pacjentów z bardzo małą liczbą limfocytów (typem białych krwinek), utrzymującą się przez dłuższy okres. Wiadomo, że mała liczba limfocytów występuje u niewielkiej części pacjentów leczonych produktem leczniczym Tecfidera. EMA rozpoczęła przegląd danych dla tego zagrożenia w listopadzie 2014, po zgłoszeniu pierwszego przypadku PML.

Obecnie EMA zaleca przeprowadzanie pełnych badań krwi (morfologia z rozmazem) przed rozpoczęciem leczenia, oraz co trzy miesiące w trakcie leczenia. Dodatkowo, należy zapewnić dostępność wyjściowego rezonansu magnetycznego (zazwyczaj w ciągu trzech miesięcy) jako punktu odniesienia. Jeśli w trakcie leczenia bardzo mała liczba limfocytów utrzymuje się przez sześć miesięcy, lekarz powinien rozważyć przerwanie leczenia produktem leczniczym Tecfidera. W przypadku kontynuowania leczenia, pacjentów należy dokładnie obserwować (zob. poniżej "Informacje dla przedstawicieli zawodów medycznych").

EMA dokonała również oceny przypadków PML, które wystąpiły po zastosowaniu dwóch innych produktów leczniczych zawierających fumaran dimetylu leków Fumaderm i Psorinovo, stosowanych w leczeniu łuszczyca. W odniesieniu do tych leków wydane zostały podobne zalecenia.



## Informacje dla pacjentów

### Tecfidera

- Lek stosowany w stwardnieniu rozсіяnym Tecfidera może powodować zmniejszenie liczby limfocytów (białych krwinek zwalczających infekcje). Jeśli do tego dojdzie u pacjentów zakażonych wirusem JC, organizm może mieć trudności ze zwalczaniem wirusa, co może prowadzić do poważnej infekcji mózgu, określanej jako postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (PML). Zgłoszono bardzo niewielką liczbę przypadków PML u pacjentów z bardzo małą liczbą limfocytów utrzymującą się przez sześć miesięcy, przyjmujących preparat leczniczy Tecfidera.
- W czasie leczenia produktem leczniczym Tecfidera, lekarz będzie przeprowadzał regularne badania krwi, sprawdzając liczbę białych krwinek. Jeśli w trakcie leczenia liczba limfocytów będzie bardzo mała przez więcej niż sześć miesięcy, lekarz omówi z pacjentem czy leczenie produktem leczniczym Tecfidera jest najlepszą opcją i może zdecydować o przerwaniu leczenia.

### Fumaderm

- U niektórych pacjentów leczonych lekiem stosowanym w łuszczycy - Fumaderm, który jako substancję czynną zawiera fumaran dimetylu, będącą też substancją czynną leku Tecfidera, może także utrzymywać się mały poziom limfocytów, co oznacza, że mogą być oni narażeni na PML, jeśli zostali zakażeni wirusem JC. Dlatego dla tych leków zostały wydane podobne zalecenia odnoszące się do monitorowania białych krwinek, w oparciu o dostępne dane o przypadkach zachorowań na PML, związanych z lekiem Fumaderm. Fumaderm znajduje się w obrocie jedynie w Niemczech.
- W przypadku pytań lub wątpliwości należy omówić je z lekarzem lub farmaceutą.

## Informacje dla przedstawicieli zawodów medycznych

### Tecfidera

Limfopenia jest znanym często występującym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem produktu leczniczego Tecfidera. Do tej pory wystąpiły trzy przypadki postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej (PML) po zastosowaniu produktu leczniczego Tecfidera u chorych z utrzymującą się długo (powyżej 6 miesięcy) poważną limfopenią. PML jest zakażeniem oportunistycznym wywoływanym przez wirus Johna Cunninghama (JC), które może skutkować poważnym upośledzeniem sprawności, a nawet śmiercią.

Po przeanalizowaniu dostępnych informacji odnośnie ryzyka PML, EMA zaleciła następujące działania mające na celu zminimalizowanie ryzyka związanego ze stosowaniem produktu leczniczego Tecfidera:

- Przed rozpoczęciem leczenia produktem Tecfidera, należy przeprowadzić pełne badania krwi w tym z liczbą limfocytów, oraz należy zapewnić dostępność wyjściowego rezonansu magnetycznego (zazwyczaj w ciągu trzech miesięcy) jako punktu odniesienia. Po rozpoczęciu leczenia, należy przeprowadzać pełne badania krwi, w tym z liczbą limfocytów, co trzy miesiące.
- Jeśli w trakcie leczenia produktem leczniczym Tecfidera liczba limfocytów spadnie poniżej  $0,5 \times 10^9/L$  na dłużej niż 6 miesięcy, należy ponownie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka leczenia produktem leczniczym Tecfidera, w kontekście dostępności innych opcji terapeutycznych. Należy wziąć pod uwagę czynniki kliniczne, jak i analizy laboratoryjne oraz badania obrazowe. Jeśli leczenie produktem leczniczym Tecfidera zostanie przerwane, należy dokładnie monitorować liczbę limfocytów do czasu powrotu wartości prawidłowych.

- PML może wystąpić jedynie w przypadku obecności wirusa JC. Jeśli wykonano badanie w kierunku obecności przeciwciał anti- JC, należy pamiętać, że wpływ limfopenii na dokładność takich badań nie został przebadany u pacjentów leczonych produktem leczniczym Tecfidera. Lekarze powinni także wziąć pod uwagę, że negatywny wynik badania w kierunku przeciwciał (w przypadku prawidłowej liczby limfocytów) nie wyklucza możliwości zakażenia wirusem JC.
- W trakcie leczenia produktem leczniczym Tecfidera, należy uwzględnić konieczność wykonania dodatkowych badań rezonansem magnetycznym, zgodnie z lokalnymi i narodowymi zaleceniami. Stosowanie obrazowania MRI można uznać za krok zwiększający ścisły nadzór nad pacjentami, uważanymi za zagrożonych zachorowaniem na PML. W przypadku istnienia klinicznych przesłanek do podejrzewania wystąpienia PML, należy zastosować rezonans magnetyczny do celów diagnostycznych.
- Jeśli leczenie jest kontynuowane u pacjentów z ciężką przedłużającą się limfopenią, należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia u nich PML i powinni oni być dokładnie monitorowani w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych nowych zaburzeń neurologicznych (np. dysfunkcje ruchowe, kognitywne lub zaburzenia psychiczne).
- W przypadku podejrzewania PML, należy natychmiast przerwać leczenie produktem leczniczym Tecfidera i przeprowadzić dalsze badania.
- Nie przeprowadzono badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leku Tecfidera w przypadku pacjentów leczonych uprzednio innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby. Wkład wcześniejszej terapii immunosupresyjnej w rozwój PML u pacjentów leczonych produktem leczniczym Tecfidera jest nieznanym. W przypadku zamiany leku z innego na lek Tecfidera, należy uwzględnić biologiczny okres półtrwania i sposób działania innej metody leczenia, ażeby uniknąć dodatkowego działania immunologicznego, równocześnie zmniejszając ryzyko reaktywacji choroby.

Druki informacyjne dla leku Tecfidera zostały zaktualizowane zgodnie z powyższymi zaleceniami.

#### Fumaderm

EMA przeanalizowała również przypadki PML, które wystąpiły w odniesieniu do dwóch innych leków zawierających fumaran dimetylu, Fumaderm i Psorinov, stosowanych w leczeniu łuszczycy. Przypadki PML występowały także u pacjentów z przedłużającą się limfopenią, leczonych tymi lekami. Dla leku Fumaderm przygotowano następujące zalecenia:

- Przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić pełne badanie krwi; w przypadku wyników odbiegających od normy nie należy rozpoczynać leczenia.
- W trakcie leczenia należy monitorować liczbę krwinek co cztery tygodnie; jeśli liczba limfocytów spadnie poniżej  $0,7 \times 10^9/L$ , dawkę leku należy zmniejszyć do połowy. Jeśli w ramach badań kontrolnych po czterech tygodniach liczba limfocytów pozostanie na poziomie poniżej tej wartości, leczenie należy przerwać. Jeśli leczenie będzie kontynuowane w przypadku poziomu limfocytów poniżej  $0,7 \times 10^9/L$ , nie można wykluczyć ryzyka zachorowania na PML.
- Jeśli liczba limfocytów zmniejszy się poniżej  $0,5 \times 10^9/L$ , leczenie należy przerwać.

## **Dodatkowe informacje o produkcji**

Tecfidera jest lekiem stosowanym w leczeniu dorosłych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, chorobą w przebiegu której stan zapalny niszczy ochronną osłonkę wokół zakończeń nerwowych. Tecfidera jest stosowany u dorosłych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, w czasie którego występują okresy zaostrzeń po których następują okresy bezobjawowe. Tecfidera zawiera jako substancję czynną fumaran dimetylu.

Więcej informacji na temat leku Tecfidera można znaleźć na stronie internetowej EMA.

Fumaderm jest lekiem dopuszczonym w ramach procedury narodowej, służącym do leczenia łuszczycy; jako substancję czynną zawiera fumaran dimetylu i sole wodorofumaranu etylu. Jest dopuszczony do obrotu tylko w Niemczech. Inny lek stosowany w łuszczycy, Psorinovo, jest dostępny w Niemczech jako lek złożony zawierający fumaran.

## **Dodatkowe informacje o procedurze**

Niniejszy przegląd danych został przeprowadzony przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (Committee for Medicinal Products for Human Use - CHMP) w ramach procedury określanej jako „zmiany typu II”. Przeprowadzając analizę danych, CHMP zwrócił się o opinię do grupy ekspertów z dziedzin neurologii, wirusologii i immunologii, a także do przedstawicieli pacjentów.

Opinia CHMP zostanie przekazana Komisji Europejskiej, która podejmie wiążącą decyzję, obowiązującą we wszystkich państwach członkowskich UE.