



Dátum: 2.3.2016

Natalizumab (TYSABRI): Aktualizované opatrenia na minimalizovanie rizika PML

Vážený zdravotnícky pracovník,

po dohode s Európskou agentúrou pre lieky (EMA) a Štátnym ústavom pre kontrolu liečiv Vám chce spoločnosť Biogen Idec Limited pripomenúť hlavné opatrenia na minimalizovanie rizika progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML) u pacientov používajúcich TYSABRI a informovať Vás o nových dôležitých opatreniach, ktoré môžu pomôcť pri včasnejšom zistení PML s cieľom zlepšiť výsledky u pacientov, u ktorých sa vyvinula PML.

Zhrnutie

- **Z nedávnych analýz vyplýva, že:**
 - **včasné zistenie PML je spojené s lepšími výsledkami a**
 - **PML, ktorá je pri stanovení diagnózy klinicky asymptomatická, môže znázorňovať unilobárne ochorenie na obraze MR častejšie ako symptomatická PML, s vyššou mierou prežitia a lepším klinickým výsledkom.**
- **U pacientov s vyšším rizikom PML treba zvážiť častejšie MR vyšetrenia (napr. každých 3 – 6 mesiacov) s použitím skráteného MR protokolu (FLAIR, T2-vážené a DV zobrazovanie).**
- **U pacientov, ktorí v minulosti nedostávali imunosupresívnu liečbu a sú pozitívni na protilátky proti JC vírusu, úroveň rizika PML súvisí s hladinou (indexom) protilátok proti JC vírusu.**
 - **Zo súčasných dôkazov vyplýva, že riziko PML pri hodnote indexu $\leq 0,9$ je nízke a podstatne sa zvyšuje pri hodnotách vyšších ako 1,5 u pacientov liečených liekom TYSABRI dlhšie ako 2 roky.**
- **K pacientom s vyšším rizikom PML patria pacienti, ktorí:**
 - **sú pozitívni na protilátky proti JC vírusu, boli liečení liekom Tysabri dlhšie ako 2 roky a v minulosti dostávali imunosupresívnu liečbu alebo**
 - **majú vysokú protilátkovú odpoveď (index) proti JC vírusu, boli liečení liekom TYSABRI dlhšie ako 2 roky a v minulosti nedostávali imunosupresívnu liečbu.**
- **Pacienti s nízkymi hodnotami indexu protilátok proti JC vírusu, ktorí v minulosti nedostávali imunosupresívnu liečbu, majú byť opakovane vyšetrení každých 6 mesiacov po dosiahnutí dvoch rokov liečby.**

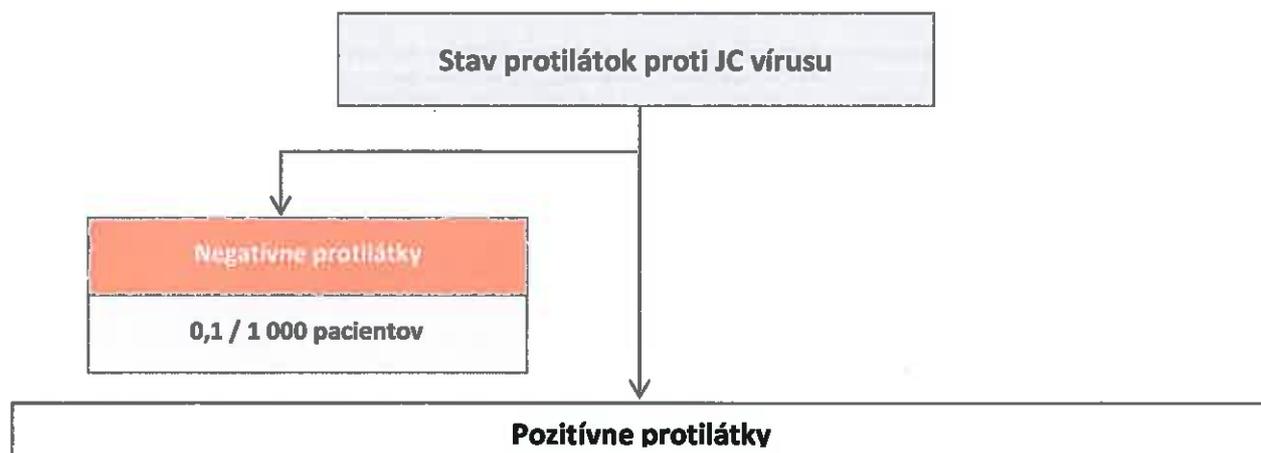
Vo vzdelávacom materiáli, ktorý sa v súčasnosti pripravuje a ktorý bude distribuovaný samostatne, budú uvedené ďalšie podrobné odporúčania. Zhrnutie je uvedené v Prílohe 1.

Základné informácie týkajúce sa obáv o bezpečnosť

Je známe, že riziko PML u pacientov používajúcich TYSABRI je vyššie u tých pacientov, ktorí majú pozitívne protilátky proti JC vírusu v sére, ktorí v minulosti dostávali imunosupresívnu liečbu a u ktorých sa predlžuje expozícia lieku TYSABRI (najmä po dvoch rokoch).

Z niekoľkých rozsiahlych klinických štúdií sú k dispozícii aktualizované odhady rizika PML u pacientov liečených liekom TYSABRI (pozri ďalej). Do tabuľky bola doplnená informácia o súvislosti medzi protilátkovou odpoveďou (indexom) proti JC vírusu a rizikom vzniku PML u pacientov, ktorí v minulosti nedostávali imunosupresívnu liečbu.

Obrázok 1 Aktualizované odhady rizika PML u pacientov liečených liekom Tysabri



Expozícia natalizumabu	Odhady rizika PML na 1 000 pacientov				
	Pacienti bez použitia imunosupresív v minulosti				Pacienti, ktorí v minulosti užívali imunosupresíva
	Bez hodnoty indexu	Index protilátok ≤ 0,9	Index protilátok > 0,9 ≤ 1,5	Index protilátok > 1,5	
1 – 12 mesiacov	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13 – 24 mesiacov	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
25 – 36 mesiacov	2	0,2	0,8	3	4
37 – 48 mesiacov	4	0,4	2	7	8
49 – 60 mesiacov	5	0,5	2	8	8
61 – 72 mesiacov	6	0,6	3	10	6

Odhady rizika PML u pacientov pozitívnych na protilátky proti JC vírusu boli odvodené pomocou štatistickej metódy životných tabuliek na základe spoločnej kohorty 21 696 pacientov, ktorí sa zúčastnili na klinických štúdiách STRATIFY-2, TOP, TYGRIS a STRATA. Ďalšia stratifikácia rizika PML podľa intervalu indexu protilátok proti JC vírusu u pacientov, ktorí v minulosti nedostávali imunosupresívnu liečbu, bola odvodená z kombinácie celkového ročného rizika a distribúcie indexu protilátok. Riziko PML u pacientov negatívnych na protilátky proti JC vírusu bolo odhadnuté na základe údajov získaných po uvedení lieku na trh od približne 125 000 pacientov s expozíciou.

Informácie pre lekárov a pokyny na zvládanie choroby obsahujú komplexné informácie o diagnostike, stratifikácii rizika a liečbe PML. Boli doplnené o odhad rizika PML v rôznych podskupinách pacientov. Prebieha tiež aktualizácia formulára o začatí liečby, formulára

Biogen Slovakia s.r.o., Aupark Tower, Einsteinova 24, 851 01 Bratislava, Slovakia

IČO: 36 363 146, IČO pre DPH: SK 2022192029, Obch. Reg. Okr. súdu Bratislava I., Odd: Sro, VI. č. 4075/B.

o pokračovaní v liečbe a pohotovostnej karty pre pacienta a pripravuje sa formulár o ukončení liečby.

(Bude tiež aktualizovaný súhrn charakteristických vlastností lieku a písomná informácia pre používateľa.)

Výzva na hlásenie

Zdravotnícki pracovníci majú v súlade s národnými požiadavkami hlásiť všetky podozrenia na nežiaduce reakcie súvisiace s používaním lieku TYSABRI prostredníctvom národného systému pre spontánne hlásenia na adresu:

Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie

Kvetná 11

825 08 Bratislava 26

tel: + 421 2 507 01 206

fax: + 421 2 507 01 237

internetová stránka: <http://www.sukl.sk/sk/bezpecnost-liekov>

e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

Kontaktné údaje spoločnosti

Biogen Slovakia s.r.o.

Aupark Tower

Einsteinova 24

851 01 Bratislava



MUDr. Dagmar Štefanová

Medicínske oddelenie

Biogen Slovakia s.r.o.

medinfoslovakia@biogen.com, www.biogen.com

tel.: 02/32334008

Biogen Slovakia s.r.o., Aupark Tower, Einsteinova 24, 851 01 Bratislava, Slovakia

IČO: 36 363 146, IČO pre DPH: SK 2022192029, Obch. Reg. Okr. súdu Bratislava I., Odd: Sro, VI. č. 4075/B.

Príloha 1

Na minimalizovanie rizika PML sa odporúčajú nasledujúce opatrenia:

- **Pred začatím liečby liekom TYSABRI:**

- Informujte pacientov a ich opatrovateľov o riziku PML pomocou formulára o začatí liečby.
- Informujte ich o možných prvých klinických príznakoch, aby boli s nimi oboznámení, a o potrebe ich urgentného oznámenia, ak by sa niektorý z nich vyskytol.
- Vykonajte vstupné vyšetrenie protilátok proti JC vírusu slúžiace na stratifikáciu rizika PML. Pred začatím liečby majú byť k dispozícii ako referencia nedávne (zvyčajne nie staršie ako 3 mesiace) vstupné výsledky MR.

- **Počas liečby liekom TYSABRI:**

- Monitorujte klinický stav pacientov v pravidelných intervaloch pre prejavy a príznaky novej neurologickej dysfunkcie (napr. motorické, kognitívne alebo psychické príznaky).
- Počas trvania liečby vykonajte aspoň raz ročne úplnú MR mozgu.
- Zvážte PML pri diferenciálnej diagnostike každého pacienta, ktorý má nové neurologické príznaky a/alebo nové lézie v mozgu na MR. Upozorňujeme, že boli hlásené prípady asymptomatickej PML na základe MR a pozitívneho testu JCV – DNA v cerebrospinálnom moku.
- U pacientov negatívnych na protilátky vykonávajte testovanie protilátok proti JC vírusu každých 6 mesiacov. Pacienti, ktorí majú nízke hodnoty indexu a v minulosti neboli liečení imunosupresívami, majú byť tiež opakovane testovaní každých 6 mesiacov po dosiahnutí dvoch rokov liečby.
- Po dvoch rokoch liečby znova informujte pacientov o riziku PML súvisiacom s liekom TYSABRI.

V prípade pacientov s vyšším rizikom PML:

Treba zvážiť častejší MR skrining mozgu na PML (napr. každých 3 – 6 mesiacov) s použitím skráteného MR protokolu (ktorý zahŕňa FLAIR, T2-vážené a DV zobrazovanie): skoršie zistenie PML u asymptomatických pacientov je spojené s lepšími výsledkami po PML.

- Ak je podozrenie na PML, MR protokol treba rozšíriť tak, aby zahŕňal T1-vážené zobrazovanie s kontrastným sytením, a treba zvážiť vyšetrenie cerebrospinálneho moku na prítomnosť JCV – DNA s použitím ultracitlivého testu PCR.
- V niektorých prípadoch, najmä u pacientov s malými léziami, bolo na MR pozorované, že PML postihla výlučne sivú hmotu.

Ak je podozrenie na PML, vždy:

- Zastavte liečbu liekom TYSABRI a vykonajte príslušné vyšetrenia, kým sa PML nevytlúči.

Po ukončení liečby liekom TYSABRI:

- Informujte pacientov a ich opatrovateľov pomocou formulára o ukončení liečby, aby boli ostražití, pokiaľ ide o riziko PML, ešte ďalších 6 mesiacov po ukončení liečby.

Biogen Slovakia s.r.o., Aupark Tower, Einsteinova 24, 851 01 Bratislava, Slovakia

IČO: 36 363 146, IČO pre DPH: SK 2022192029, Obch. Reg. Okr. súdu Bratislava I., Odd: Sro, VI. č. 4075/B.

- V MR protokole monitorovania sa má pokračovať ďalších 6 mesiacov vzhľadom na to, že PML bola zistená u pacientov aj počas tohto obdobia po zastavení liečby.