

Datum: 16.03.2016.

## **Pismo zdravstvenim radnicima o ažuriranju mjera minimizacije rizika od PML-a za Tysabri (natalizumab)**

Poštovani,

Biogen Idec Limited Vas u dogovoru s Agencijom za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i Europskom agencijom za lijekove (EMA) želi podsjetiti na ključne mjere za minimizaciju rizika od progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) u bolesnika koji primaju Tysabri te Vas obavijestiti o važnim novim mjerama koje mogu pomoći u ranijem prepoznavanju PML-a s ciljem daljnjeg poboljšanja ishoda u onih bolesnika koji razviju PML.

### **Sažetak**

- **Nedavne analize upućuju na to da:**
  - **Rano otkrivanje PML-a povezano je s boljim ishodima i**
  - **PML koji je pri postavljanju dijagnoze klinički asimptomatski, na MR snimanju može predstavljati unilobularnu bolest češće nego simptomatski PML, s višom stopom preživljavanja i boljim kliničkim ishodom.**
- **Kod bolesnika s većim rizikom od PML-a treba razmotriti češća MR snimanja (npr. svakih 3-6 mjeseci) pomoću skraćenog MR protokola (FLAIR, T2-mjerene i DW slike).**
- **U bolesnika koji prethodno nisu primili imunosupresivnu terapiju i pozitivni su na anti-JCV protutijela, razina odgovora anti-JCV protutijela (indeks) povezana je s razinom rizika od PML-a.**
  - **Trenutni dokazi upućuju na to da je rizik od PML-a nizak pri vrijednosti indeksa  $\leq 0,9$ , a znatno se povećava pri vrijednostima iznad 1,5 u bolesnika koji se liječe Tysabrijem dulje od 2 godine.**
- **Bolesnici s većim rizikom od PML-a uključuju one koji su:**
  - **Pozitivni na anti-JV protutijela, primali su terapiju Tysabrijem dulje od 2 godine i prethodno su primili imunosupresivnu terapiju ili**
  - **Imaju visok odgovor anti-JCV protutijela (indeks), primali su terapiju Tysabrijem dulje od 2 godine i nemaju prethodnu povijest imunosupresivne terapije.**
- **U bolesnika s niskim indeksom vrijednosti anti-JCV protutijela i bez povijesti prethodne primjene imunosupresiva, nakon što prođu 2 godine od početka liječenja Tysabrijem, treba ponavljati test na protutijela svakih 6 mjeseci**

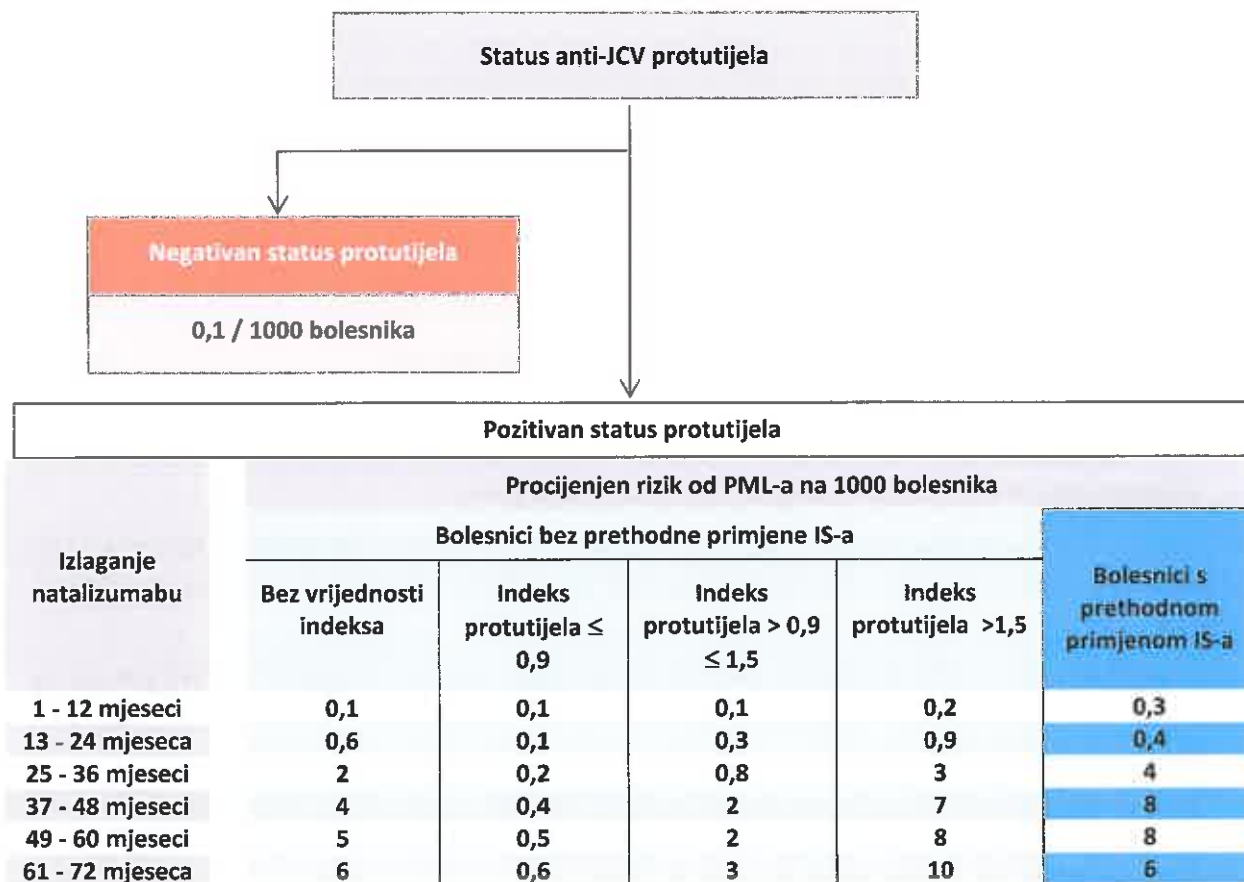
Daljnje detaljne preporuke bit će uvrštene u edukacijski materijal koji se trenutno priprema i bit će distribuiran odvojeno. Za sažetak preporuke pogledajte Dodatak 1.

## Dodatne informacije o sigurnosnom pitanju

Od ranije je poznato da je rizik od PML-a kod bolesnika koji primaju Tysabri veći u bolesnika koji su pozitivni na serumsku anti-JCV protutijela, onih koji su prethodno bili izloženi imunosupresivnoj terapiji, te s povećanjem trajanja izlaganju Tysabriju (osobito nakon 2 godine).

Ažurirane procjene rizika za PML u bolesnika liječenih Tysabrijem su dostupne iz nekoliko velikih kliničkih ispitivanja (vidjeti dolje). Za bolesnike bez prethodne primjene imunosupresiva, tablica sada uključuje informacije o vezi između odgovora anti-JCV protutijela (indeks) i rizika od razvoja PML-a.

**Slika 1 Ažurirane procjene rizika od PML-a u bolesnika liječenih Tysabrijem**



Procjene rizika od PML-a u bolesnika pozitivnih na anti-JCV protutijela dobivene su primjenom metode *Life* tablice na temelju udružene kohorte od 21 696 bolesnika koji su sudjelovali u kliničkim ispitivanjima STRATIFY-2, TOP, TYGRIS i STRATA. Daljnja stratifikacija rizika od PML-a prema intervalu indeksa anti-JCV protutijela za bolesnike bez prethodne povijesti primjene imunosupresiva izvedena je iz kombinacije ukupnog godišnjeg rizika s distribucijom indeksa protutijela. Rizik od PML-a u bolesnika negativnih na anti-JCV protutijela procijenjen je na temelju postmarketinških podataka od približno 125 000 izloženih bolesnika.

Informacije za liječnike i Smjernice za liječenje sadrže iscrpne informacije o dijagnozi, stratifikaciji rizika i liječenju PML-a. Ovo će biti ažurirano s procjenom rizika od PML-a u različitim podskupinama bolesnika. Obrasci početka i nastavka liječenja i Kartica s upozorenjem za bolesnika se također ažuriraju, a uvodi se i Obrazac trajnog prekida liječenja.

Sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC) i Uputa o lijeku (PL) također će se ažurirati.

## Poziv na prijavljivanje nuspojava

Molimo da bilo koju sumnju na nuspojavu Tysabrija prijavite Agenciji za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske (HALMED) putem:

- on-line obrasca za prijavu sumnji na nuspojave dostupnog na internetskim stranicama [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr). Ovu aplikaciju mogu koristiti zdravstveni radnici, kako bi proces prijavljivanja sumnji na nuspojave bio što jednostavniji. Napominjemo da se prijave poslane ovim putem jednako budu u skladu sa zahtjevima komore kao i prijave poslane poštom, telefaksom ili elektroničkom poštom. Skrećemo pažnju da nam Vaše kontakt podatke prilikom slanja prijave putem ove aplikacije ostavite u polju „Dodatni komentari“.

ili

- putem obrasca dostupnog na internetskim stranicama [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr). Prijave je moguće poslati poštom (Ksaverska cesta 4, 10 000 Zagreb), telefaksom (01/4884-110) ili elektronskom poštom u Word formatu ([nuspojave@halmed.hr](mailto:nuspojave@halmed.hr)).

### Kontakt tvrtke:

Medis Adria d.o.o.

Kolarova 7

10 000 Zagreb

S poštovanjem,



Dr. Marinko Bilušić

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju

Bonifarm d.o.o., Hondlova 2/10, 10 000 Zagreb, Hrvatska

Tel. +385 1 244 69 68

Fax. +385 1 244 69 66

GSM +385 91 209 7060

E-mail: [mbilusic@bonifarm.hr](mailto:mbilusic@bonifarm.hr)

Dodatak 1. Sažetak ažuriranih preporuka za minimizaciju rizika od PML-a za Tysabri (natalizumab)

## **Dodatak 1**

### **Sažetak ažuriranih preporuka za minimizaciju rizika od PML-a za Tysabri (natalizumab)**

Preporučuju se sljedeće radnje za minimiziranje rizika od PML-a:

- **Prije početka liječenja Tysabrijem:**

- Savjetujte bolesnike i skrbnike o riziku od PML-a koristeći Obrazac početka liječenja.
- Informirajte ih o mogućim ranim kliničkim simptomima na koje moraju obratiti pažnju i o potrebi da ih hitno prijave ako se dogode.
- Obavite početni test na anti-JCV protutijela radi stratifikacije rizika od PML-a. Prije početka liječenja, nedavni (obično unutar 3 mjeseca) početni MR treba biti dostupan kao referenca.

- **Tijekom liječenja Tysabrijem:**

- Klinički pratite bolesnike u redovitim intervalima zbog moguće pojave znakova i simptoma nove neurološke disfunkcije (npr. motoričkih, kognitivnih ili psihijatrijskih simptoma).
- Obavite MR snimanje mozga prema cjelovitom protokolu najmanje jednom godišnje za vrijeme trajanja liječenja.
- Razmotrite PML u diferencijalnoj dijagnozi svakog bolesnika kod kojeg su prisutni neurološki simptomi i/ili nove moždane lezije u MR-u. Imajte na umu da su prijavljeni slučajevi asimptomatskog PML-a na temelju MR-a i pozitivnog JCV DNK-a u cerebrospinalnom likvoru.
- Obavite testiranje na anti-JCV protutijela svakih 6 mjeseci u bolesnika koji su negativni na protutijela. Bolesnike s niskom vrijednosti indeksa i bez povijesti prethodne primjene imunosupresiva, nakon što prođu 2 godine od početka liječenja Tysabrijem, treba također ponovno testirati svakih 6 mjeseci.
- Nakon 2 godine liječenja, ponovno informirajte bolesnike o riziku od PML-a s Tysabrijem.

#### **Za bolesnike s većim rizikom od PML-a:**

Treba razmotriti češće MR snimanje mozga radi otkrivanja PML-a (npr. svakih 3-6 mjeseci) koristeći se skraćenim MR protokolom (koji uključuje FLAIR, T2-mjerene i DW slike): ranije otkrivanje PML-a kod asimptomatskih bolesnika je povezano s poboljšanim ishodima PML-a.

- Ako se sumnja na PML, MR protokol treba proširiti kako bi uključilo kontrastom pojačano T1-mjereno snimanje i treba uzeti u obzir ispitivanje cerebrospinalnog likvora na prisutnost JCV DNK-a koristeći ultrasenzitivni PCR test.
- Povremeno je kod PML-a, osobito u bolesnika s malim lezijama, u MR-u primijećeno zahvaćanje isključivo sive tvari.

#### **Ako se u bilo kojem trenutku posumnja na PML:**

- Prekinite liječenje Tysabrijem i istražite na odgovarajući način sve dok ne isključite PML.

#### **Nakon trajnog prekida Tysabrija:**

- Savjetujte bolesnike i skrbnike da i dalje budu svjesni rizika od PML-a do 6 mjeseci nakon trajnog prekida, koristeći Obrazac trajnog prekida liječenja.
- Postojeći protokol MR nadzora treba nastaviti još 6 mjeseci, jer je PML identificiran u bolesnika tijekom tog vremenskog razdoblja nakon završetka liječenja Tysabrijem.