

Data: 9 marca 2016

## **Natalizumab (TYSABRI): aktualizacja środków minimalizacji ryzyka wystąpienia PML**

Informacja dla fachowego personelu medycznego

W uzgodnieniu z Europejską Agencją Leków (EMA) i Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, firma Biogen pragnie przypomnieć Państwu o kluczowych środkach zaradczych mających na celu minimalizację ryzyka wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy TYSABRI, a także poinformować o istotnych nowych zaleceniach, które mogą umożliwić wcześniejsze rozpoznanie PML i w konsekwencji, przyczynić się do uzyskania lepszych wyników u pacjentów, u których wystąpił PML.

### **Podsumowanie**

- **Z dotychczasowych analiz wynika, że:**
  - **wczesne rozpoznanie PML jest korzystniejsze dla pacjentów,**
  - **W klinicznie bezobjawowym zakażeniu PML, w badaniu MRI zmiany w jednym płacie mózgu mogą występować częściej niż w przypadku objawowego PML oraz charakteryzować wyższym wskaźnikiem przeżycia i lepszym wynikiem klinicznym.**
- **U pacjentów z większym ryzykiem wystąpienia PML należy rozważyć częstsze badania MRI (np. co 3-6 miesięcy), z zastosowaniem skróconej sekwencji (FLAIR, sekwencji T2-zależnej i obrazowania zależnego od dyfuzji [DW]).**
- **U pacjentów, którzy wcześniej nie stosowali leków immunosupresyjnych i u których występują przeciwciała przeciwko JCV, poziom odpowiedzi związanej z przeciwciałami anti-JCV (wskaźnik przeciwciał) koreluje z poziomem ryzyka wystąpienia PML.**
  - **Z dostępnych dowodów wynika, że ryzyko rozwoju PML jest niskie przy wskaźniku przeciwciał  $\leq 0,9$  i znacząco wzrasta przy wartościach powyżej 1,5 u pacjentów leczonych produktem TYSABRI dłużej niż 2 lata.**
- **Pacjenci z wyższym ryzykiem wystąpienia PML to między innymi:**
  - **pacjenci z obecnością przeciwciał przeciwko wirusowi JC, którzy są leczeni produktem Tysabri od ponad 2 lat i którzy wcześniej otrzymywali leczenie immunosupresyjne.**
  - **pacjenci z wysokim wskaźnikiem przeciwciał przeciwko wirusowi JC, którzy są leczeni produktem TYSABRI od ponad 2 lat i którzy wcześniej nie byli leczeni immunosupresyjnie.**

Biogen Poland Sp. z o.o.  
Ul. Osmańska 12 A, 02-823 Warszawa  
Tel: +48 22 351 51 00 • Fax: +48 22 351 51 01 • [www.biogen-poland.pl](http://www.biogen-poland.pl)

- o **Pacjenci z niskim wskaźnikiem przeciwciał przeciwko wirusowi JC, którzy nie byli leczeni immunosupresyjnie, powinni być badani co 6 miesięcy po upływie 2 lat leczenia.**

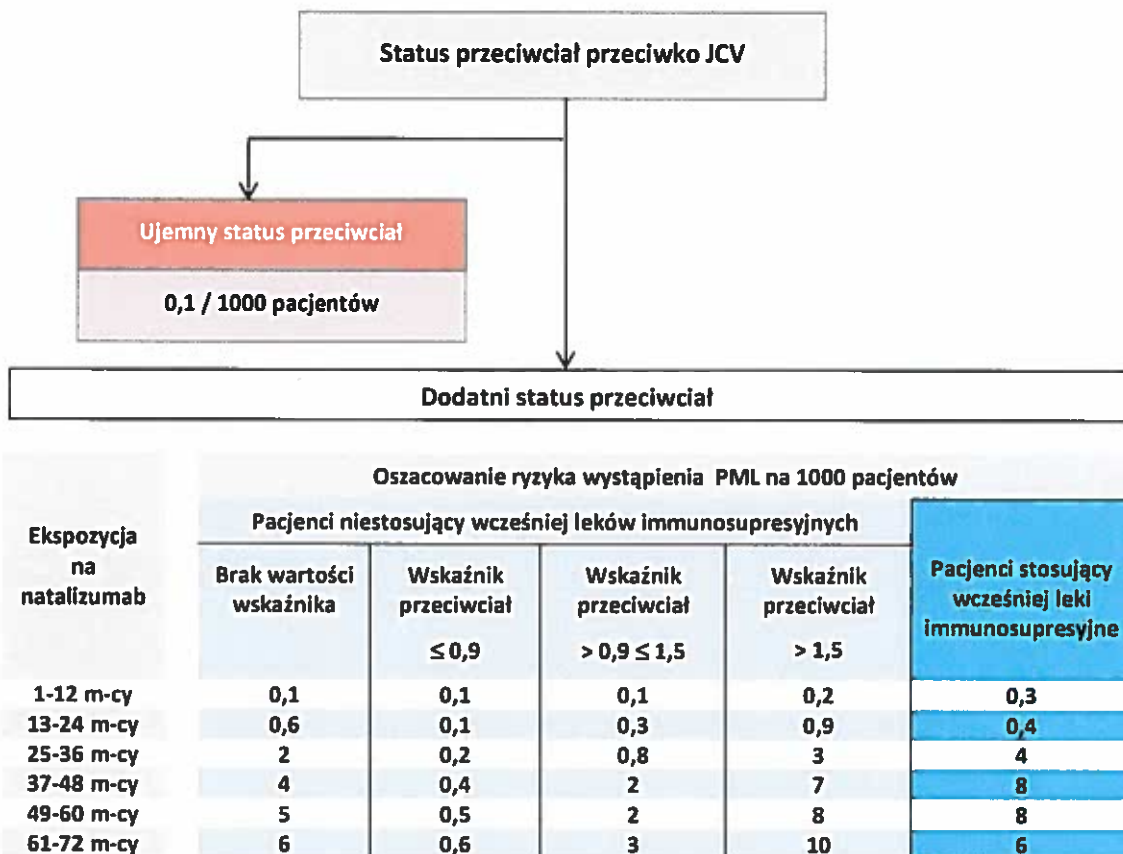
**Dalsze szczegółowe zalecenia będą przedstawione w materiale edukacyjnym, który jest obecnie opracowywany i będzie dystrybuowany oddzielnie. Streszczenie znajduje się w Załączniku 1.**

### **Informacje ogólne na temat bezpieczeństwa**

Wiadomo, że ryzyko wystąpienia PML u chorych stosujących lek TYSABRI jest wyższe u pacjentów z obecnością przeciwciał przeciwko wirusowi JC w surowicy, u pacjentów leczonych immunosupresyjnie i oraz u pacjentów leczonych lekiem TYSABRI przez dłuższy czas (szczególnie, gdy leczenie trwa dłużej niż 2 lata).

Na podstawie wyników kilku dużych badań klinicznych obliczono szacunkowe ryzyko wystąpienia PML u pacjentów leczonych produktem TYSABRI (patrz poniżej). W tabeli przedstawiono także związek między wskaźnikiem przeciwciał przeciwko JCV a ryzykiem wystąpienia PML u pacjentów niestosujących wcześniej leków immunosupresyjnych.

**Rys. 1** Uaktualnione szacunkowe ryzyko wystąpienia PML w zależności od wskaźnika przeciwciał i czasu leczenia produktem Tysabri



Szacunkowe ryzyko rozwoju PML u pacjentów z obecnością przeciwciał przeciwko wirusowi JC określono z zastosowaniem tabeli przeżywalności w oparciu o połączoną kohortę 21 696 pacjentów uczestniczących w badaniach STRATIFY-2, TOP, TYGRIS i STRATA. Dalszą stratyfikację ryzyka wystąpienia PML według przedziału wskaźnika przeciwciał anti-JCV dla pacjentów niestosujących wcześniej leków immunosupresyjnych ustalano przez połączenie całkowitego rocznego ryzyka z rozkładem wskaźnika przeciwciał. Ryzyko wystąpienia PML u pacjentów bez przeciwciał przeciwko JCV oceniano na podstawie danych pochodzących z badań porejestacyjnych, a dotyczących ok. 125 000 pacjentów.

Informacje dla lekarza dotyczące postępowania z pacjentami leczonymi produktem leczniczym TYSABRI zawierają wyczerpujące informacje na temat rozpoznania, stratyfikacji ryzyka i leczenia PML. Informacje te zostaną uaktualnione o oszacowanie ryzyka wystąpienia PML w różnych podgrupach pacjentów. Aktualizowane są także

formularze rozpoczęcia i kontynuacji leczenia oraz karta ostrzegawcza pacjenta; wprowadzony zostanie również formularz zakończenia leczenia produktem Tysabri.

[Charakterystyka produktu leczniczego (ChPL) oraz ulotka dla pacjenta również zostaną uaktualnione.]

### **Obowiązek zgłaszania działań niepożądanych**

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Tecfidera zgodnie z krajowymi wymogami za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania do: Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

lub

do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego

Biogen Poland Sp. z o.o.

Tel. +48 22 351 51 00

Kontakt z firmą

Dane kontaktowe do celów uzyskania dalszych informacji podane są w drukach informacyjnych produktu (ChPL i Ulotka dla pacjenta) na stronie [www.ema.europa.eu/ema/](http://www.ema.europa.eu/ema/)

Z poważaniem



Dr n. med. Piotr Paczwa  
Head of Medical Department

Biogen Poland Sp. z o.o.  
Ul. Osmańska 12 A, 02-823 Warszawa  
Tel: +48 22 351 51 00 • Fax: +48 22 351 51 01 • [www.biogen-poland.pl](http://www.biogen-poland.pl)

Spółka zarejestrowana w Sądzie Rejonowym dla m.st. Warszawy  
XII Wydział Krajowego Rejestru Sądowego KRS: 0000368206, NIP: 525-249-09-92, REGON: 142628872  
Kapitał zakładowy: 1 500 000 złotych

## Załącznik 1

Zaleca się stosowanie następujących środków w celu minimalizacji ryzyka wystąpienia PML:

- **Przed rozpoczęciem leczenia produktem TYSABRI:**
  - Należy poinformować pacjentów i ich opiekunów o ryzyku wystąpienia PML, korzystając z formularza rozpoczęcia leczenia,
  - poinformować pacjentów i ich opiekunów o możliwych wczesnych objawach klinicznych, na jakie powinni zwracać uwagę i o konieczności ich natychmiastowego zgłaszania,
  - wykonać wyjściowe badanie na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi JC w celu określenia stratyfikacji ryzyka PML. Przed rozpoczęciem leczenia konieczne jest uzyskanie wyników niedawnego badania MRI (wykonanego w ciągu ostatnich 3 miesięcy).
- **W trakcie leczenia produktem TYSABRI:**
  - Należy regularnie monitorować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zaburzeń neurologicznych (np. motorycznych, kognitywnych lub psychiatrycznych),
  - wykonywać badanie MRI mózgu co najmniej raz w roku przez cały czas trwania leczenia,
  - uwzględniać PML w diagnostyce różnicowej w przypadku pacjentów z objawami neurologicznymi i (lub) nowymi zmianami w mózgu uwidocznionymi w badaniu MRI. Należy pamiętać, że zgłaszano przypadki bezobjawowego PML stwierdzonego na podstawie MRI i dodatniego wyniku badania na obecność DNA wirusa JC w płynie mózgowo-rdzeniowym.
  - u pacjentów bez przeciwciał przeciwko wirusowi JC należy wykonywać badania na obecność przeciwciał anty-JCV co 6 miesięcy. W przypadku pacjentów z niskim wskaźnikiem przeciwciał, którzy nie stosowali wcześniej leków immunosupresyjnych, również należy wykonywać badania co 6 miesięcy, po 2 latach leczenia.
  - po 2 latach leczenia pacjentów należy ponownie poinformować o ryzyku wystąpienia PML.

### **Pacjenci z wyższym ryzykiem wystąpienia PML:**

- należy rozważyć częstsze badania MRI (np. co 3-6 miesięcy), z zastosowaniem skróconej sekwencji (FLAIR, sekwencji T2-zależnej i obrazowania zależnego od dyfuzji [DW]): wcześniejsze wykrycie PML u pacjentów bezobjawowych związane jest z lepszymi wynikami,
- w przypadku podejrzenia PML sekwencję MRI należy poszerzyć o obrazy T1-zależne z podaniem środka cieniującego oraz rozważyć wykonanie badania

Biogen Poland Sp. z o.o.  
Ul. Osmańska 12 A, 02-823 Warszawa  
Tel: +48 22 351 51 00 • Fax: +48 22 351 51 01 • [www.biogen-poland.pl](http://www.biogen-poland.pl)

Spółka zarejestrowana w Sądzie Rejonowym dla m.st. Warszawy  
XII Wydział Krajowego Rejestru Sądowego KRS: 0000368206, NIP: 525-249-09-92, REGON: 142628872  
Kapitał zakładowy: 1 500 000 złotych

płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność DNA wirusa JC z zastosowaniem bardzo czułej metody PCR,

- o okazjonalnie, zwłaszcza u pacjentów z niewielkimi zmianami, w badaniach MRI obserwowano zajęcie wyłącznie istoty szarej kory mózgowej.

**W przypadku podejrzenia PML:**

- należy przerwać leczenie produktem TYSABRI i przeprowadzić stosowne badania celem wykluczenia PML.

**Po zakończeniu leczenia produktem TYSABRI:**

- należy poinformować pacjentów i ich opiekunów o ryzyku wystąpienia PML w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia, korzystając z formularza zakończenia leczenia,
- dotychczasową sekwencję MRI należy kontynuować przez kolejnych 6 miesięcy, ponieważ obserwowano przypadki PML także w tym okresie.