

Dato: 10. mars 2016

Natalizumab (TYSABRI): Oppdateringer av tiltak for å minimere risikoen for PML

Kjære helsepersonell,

I samråd med Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) og Statens legemiddelverk ønsker Biogen å minne deg på de viktigste tiltakene for å minimere risikoen for progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) hos pasienter som får TYSABRI, og å informere deg om nye viktige tiltak som kan bidra til tidligere identifisering av PML for å forbedre utfallet ytterligere hos pasienter som utvikler PML.

Sammendrag

- **Nye analyser tyder på at:**
 - **Tidlig påvisning av PML er forbundet med forbedret utfall**
 - **PML som er klinisk asymptomatisk ved diagnostisering, kan representere unilobær sykdom ved MRI oftere enn symptomatisk PML, med høyere overlevelsesrate og bedre kliniske utfall.**
- **Hyppigere MRI-undersøkelser (f.eks. hver 3.–6. måned) ved bruk av en forkortet MRI-protokoll (FLAIR, T2-vektet og diffusjonsvektet avbilding) skal vurderes hos pasienter med høyere risiko for PML.**
- **Hos pasienter som ikke tidligere har fått immunsuppressiv behandling og er anti-JCV-antistoffpositive, har nivået av anti-JCV-antistoffrespons (-index) sammenheng med nivået av PML-risiko.**
 - **Gjeldende data tyder på at risikoen for PML er lav ved en indexverdi på $\leq 0,9$, og øker betydelig ved verdier over 1,5 hos pasienter som har fått behandling med TYSABRI i mer enn 2 år.**
- **Pasienter med høyere risiko for PML inkluderer de som:**
 - **er anti-JCV-antistoffpositive, har fått behandling med TYSABRI i mer enn 2 år og som tidligere har fått immunsuppressiv behandling, eller**
 - **har høy anti-JCV-antistoffrespons (-index), har fått behandling med TYSABRI i mer enn 2 år og som ikke tidligere har fått immunsuppressiv behandling.**
- **Pasienter som har lav anti-JCV-antistoffindex og som ikke tidligere har brukt immunsuppressiver, bør testes på nytt hver 6. måned fra og med det tidspunktet de har fått behandling i 2 år.**

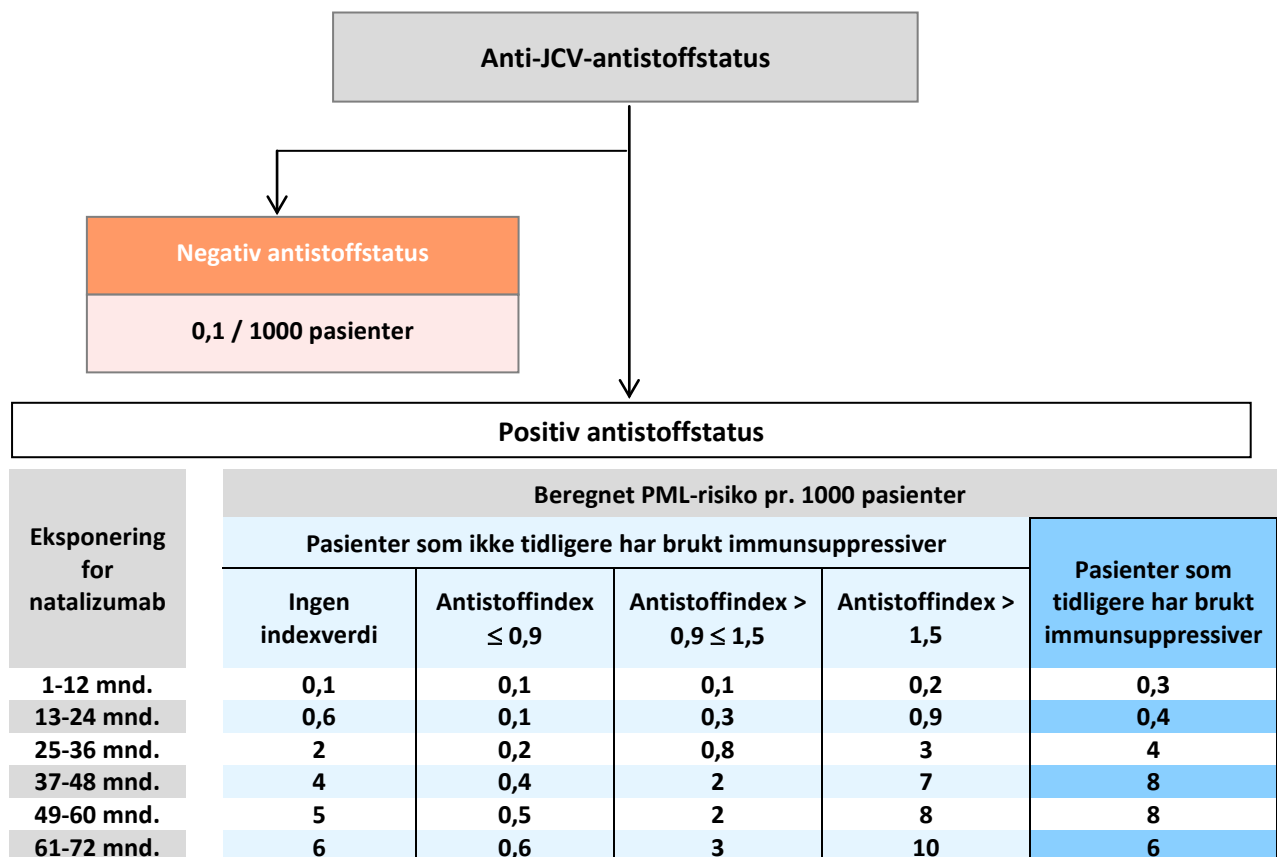
Flere detaljerte anbefalinger vil bli gitt i opplæringsmaterialet. Dette er under utarbeidelse og vil bli distribuert separat. Se Vedlegg 1 for et sammendrag.

Bakgrunn for sikkerhetstiltakene

Det er allerede kjent at risikoen for PML hos pasienter som får TYSABRI er høyere hos pasienter som er positive for anti-JCV-antistoffer i serum, som tidligere er eksponert for immunsuppressiv behandling, og med økende varighet av eksponeringen for TYSABRI (spesielt etter 2 år).

Oppdaterte risikoberegninger for PML hos pasienter behandlet med TYSABRI er tilgjengelig fra en rekke store kliniske studier (se nedenfor). Hos pasienter som ikke tidligere har brukt immunsuppressiver, viser tabellen nå informasjon om sammenhengen mellom anti-JCV-antistoffrespons (-index) og risiko for å utvikle PML.

Figur 1 Oppdaterte risikoberegninger for PML hos pasienter som har fått behandling med TYSABRI



Beregninger av PML-risiko hos anti-JCV-antistoffpositive pasienter ble utledet ved bruk av metoder som involverer dødelighetstabeller, basert på den sammenslåtte kohorten med 21 696 pasienter som deltok i de kliniske studiene STRATIFY-2, TOP, TYGRIS og STRATA. Ytterligere klassifisering av PML-risiko ved bruk av intervaller for anti-JCV-antistoffindex for pasienter som ikke tidligere har brukt immunsuppressiver, ble utledet ved å kombinere den totale årlige risikoen med antistoffindexfordelingen. Risikoen for PML hos anti-JCV-antistoffnegative pasienter ble beregnet ut fra data etter markedsføring fra ca. 125 000 eksponerte pasienter.

“Informasjon til legen og retningslinjer for håndtering” inneholder omfattende informasjon om diagnostisering, risikoklassifisering og behandling av PML. Denne oppdateres med beregningen av PML-risiko i de ulike pasientundergruppene. Skjemaene for igangsetting av behandlingen og fortsatt behandling samt pasientkortet oppdateres også, og det kommer i tillegg et skjema som skal brukes ved seponering av behandlingen.

[Preparatomtalen (SPC) og pakningsvedlegget (PIL) vil også bli oppdatert.]

Melding av bivirkninger

Helsepersonell skal melde alle mistenkte bivirkninger forbundet med bruk av TYSABRI til RELIS i sin helseregion. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på www.relis.no/meldeskjema eller www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

Kontaktinformasjon

Kontaktopplysninger for ytterligere informasjon finnes i produktinformasjonen for legemidlet (preparatomtale og pakningsvedlegg) på <http://www.ema.europa.eu/ema/>.

Med vennlig hilsen
Biogen Norway AS

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Yngve Mikkelsen', written over a light blue grid background.

Yngve Mikkelsen
Medisinsk direktør MD DBA

Vedlegg 1

Følgende tiltak er anbefalt for å minimere risikoen for PML:

- **Før oppstart av behandling med TYSABRI :**
 - Informer pasienter og omsorgspersoner om risikoen for PML ved bruk av skjemaet "Pasientinformasjon ved oppstart av behandling med TYSABRI".
 - Informer dem om de mulige tidlige kliniske symptomene de skal være oppmerksomme på, og behovet for å rapportere disse umiddelbart.
 - Utfør en test av anti-JCV-antistoffer ved baseline for å understøtte risikoklassifiseringen for PML. Før igangsetting av behandlingen, skal en nylig (vanligvis ikke eldre enn 3 måneder) MRI-undersøkelse ved baseline være tilgjengelig som referanse.
- **Under behandling med TYSABRI :**
 - Overvåk pasienten klinisk med jevne mellomrom med hensyn til tegn og symptomer på ny nevrologisk dysfunksjon (f.eks. motoriske, kognitive eller psykiske symptomer).
 - Utfør en full MRI-undersøkelse av hjernen minst én gang i året under behandlingen.
 - Vurder PML som differensialdiagnose hos alle pasienter med nevrologiske symptomer og/eller nye hjernelesjoner sett på MRI. Vær klar over at det er rapportert tilfeller av asymptomatisk PML basert på MRI, samt positiv JCV-DNA i cerebrospinalvæsken.
 - Utfør testing for anti-JCV-antistoffer hver 6. måned hos antistoffnegative pasienter. Pasienter som har lave indxsverdier og ikke tidligere har brukt immunsuppressiver, bør også testes på nytt hver 6. måned fra og med det tidspunktet de har fått behandling i 2 år.
 - Etter 2 års behandling må pasientene informeres på nytt om risikoen for PML ved bruk av TYSABRI.

For pasienter med høyere risiko for PML:

Hyppigere MRI-undersøkelser av hjernen med tanke på PML (f.eks. hver 3.–6. måned) ved bruk av en forkortet MRI-protokoll (som inkluderer FLAIR, T2-vektet og diffusjonsvektet avbildning) bør vurderes: tidligere påvisning av PML hos asymptomatiske pasienter er forbundet med forbedret utfall.

- Hvis PML mistenkes, skal MRI-protokollen utvides for å inkludere kontrastforsterkende T1-vektet avbildning, og testing for forekomst av JCV-DNA i cerebrospinalvæsken ved bruk av ultrasensitiv PCR bør vurderes.
- Av og til, spesielt hos pasienter med små lesjoner, er det ved MRI observert at kun grå substans er involvert ved PML.

Hvis PML mistenkes, uansett tidspunkt:

- Avbryt behandlingen med TYSABRI og foreta relevante undersøkelser inntil PML er utelukket.

Etter seponering av TYSABRI :

- Informer pasienter og omsorgspersoner slik at de fortsetter å være oppmerksomme på risikoen for PML i opptil 6 måneder etter seponering, ved bruk av skjemaet "Pasientinformasjon ved avslutning av behandling med TYSABRI".
- Gjeldende protokoll for MRI-overvåking skal følges i ytterligere 6 måneder, siden PML har blitt påvist hos pasienter i denne perioden etter avsluttet behandling.